

Kääpiökasvuiset supikoirat – kirjallisuuskatsaus kotieläinten lyhytkasvuisuudesta ja tapausselostus kääpiökasvuisista supikoirista

Sanni Toppari C71

2020

Ohjaaja: Heli Nordgren

Eläinlääketieteen lisensiaatintutkielma

Eläinlääketieteellisen patologian ja parasitologian oppiaine

Eläinlääketieteellisten biotieteiden osasto

Eläinlääketieteellinen tiedekunta

Helsingin yliopisto

Tiedekunta - Fakultet – Faculty Eläinlääketieteellinen tiedekunta		Osasto - Avdelning – Department Eläinlääketieteellisten biotieteiden osasto
Tekijä - Författare – Author Sanni Toppari		
Työn nimi - Arbetets titel – Title Kääpiökasvuiset supikoirat – kirjallisuuskatsaus kotieläinten kasvuhäiriöistä ja tapausselostus kääpiökasvuisista supikoista		
Oppiaine - Läroämne – Subject Patologian ja parasitologian oppiaine		
Työn laji - Arbetets art – Level Alkuperäistutkimus ja kirjallisuuskatsaus	Aika - Datum – Month and year 4/2020	Sivumäärä - Sidoantal – Number of pages 44
<p>Tiivistelmä - Referat – Abstract</p> <p>Tämä liseniaatintutkielma sisältää kirjallisuuskatsauksen lyhytkasvuisuuden merkittävimmistä taustatekijöistä kotieläimillä sekä kliinisen ja patologisanatomisen kuvauksen eräällä turkistilalla esiintyneistä kääpiökasvuisista suomensupeista. Kirjallisuuskatsauksessa kuvataan lyhytkasvuisuuden tutkimusta laumatasolla sekä esitetään yleisimpiä nutritionaalisia, teratogeenisiä sekä geneettisiä syitä kotieläimillä esiintyvään kääpiökasvuisuuteen.</p> <p>Kääpiökasvuisuutta ei ole kuvattu suomensupeilla tai luonnonvaraisilla supikoilla aiemmin kirjallisuudessa. Kääpiökasvuisia supeja oli alkanut ilmestyä tilalle viimeisen muutaman vuoden aikana ja vuonna 2017 tuottajan arvion mukaan kääpiösupeja oli noin 20 %:ssa pentueita. Kääpiökasvuiset supit jäivät muita lajitovereita pienemmiksi eivätkä kasvata turkkiinsa peitinkarvaa normaalisti. Tutkimuksessa tutkittiin kolmea samalta tilalta olevaa kääpiösupipentua sekä yhtä naapuritilalta olevaa normaalikasvuista verrokkipentua. Pennuilla mitattiin IGF-1-, tyroksiini- sekä TSH-pitoisuudet verinäytteistä. Pennut röntgenkuvattiin ja niille suoritettiin ruumiinavaus. Ruho, iho ja karvapeite sekä vatsaontelon ja rintaontelon elimet sekä aivolisäkkeet tutkittiin histologisesti. Tutkimuksen päälöydöksiä havaittiin alentunut IGF-1- sekä tyroksiinipitoisuus kääpiösupien seerumissa sekä nähtiin röntgenkuvissa hidastunut kasvulevyjen sulkeutuminen ja luutumiskeskusten luutuminen raajojen luissa. Röntgenlöydöksissä havaittiin myös kallon rakenteiden puutteellista kehittymistä kääpiösupeilla. Tutkitulla tilalla oli syötetty samaa kaupallista rehua kuin lähitiloilla, joissa ongelmaa ei oltu raportoitu eikä affektoituneiden lukumäärä tilalla sopinut ravintoaineperäiseen kasvuhäiriöön. Tutkittujen eläinten veristä tutkittiin amdovirusta PCR:llä ja ELISA:lla, ja näytteet olivat negatiivisia. Supeilla ei ole raportoitu teratogeenisiä viruksia. Tilallinen oli poistanut jalostuksesta sekä sairaat pennut että niiden emät ja muun pentueen ja mahdollisuuksien mukaan myös isän. Tämän myötä sairausinsidenssi oli laskenut. Tämän perusteella epäilemme sairauden olevan luonteeltaan peittyvästi periytyvä. Tässä tutkimuksessa kuvattua tautia ei ole aiemmin kuvattu kirjallisuudessa, joten kyseessä on merkittävä uusi löydös.</p>		
<p>Avainsanat – Nyckelord – Keywords supikoira, suomensupi, Nyctereutes procyonoides, kääpiökasvuisuus</p>		
Säilytyspaikka – Förvaringställe – Where deposited		
<p>Työn johtaja (tiedekunnan professori tai dosentti) ja ohjaaja(t) – Instruktör och ledare – Director and Supervisor(s) Antti Sukura ja Heli Nordgren</p>		

Sisällys

1. Johdanto	1
2. Kirjallisuuskatsaus	2
2.1 Supikoira eli suomensupi	2
2.2 Lyhytkasvuisuuden etiologiaa	5
2.2.1 Nutritionaaliset syyt kasvuhäiriöille	6
2.2.2 Teratogeeniset aineet ja virukset	15
2.2.3 Geneettiset syyt	20
3. Aineisto ja menetelmät	34
3.1 Ongelman kuvaus.....	34
3.2 Verinäytteet ja lopetus	35
3.3 Röntgentutkimus	36
3.4 Ruumiinavaus	36
3.5 Histopatologinen tutkimus	37
4. Tulokset	37
4.1 Hormonaaliset mittaukset ja virologiset määritykset.....	37
4.2 Röntgentutkimus	37
4.3 Ruumiinavauksen makroskooppiset löydökset	38
4.4 Histopatologisen tutkimuksen löydökset	38
5. Pohdinta.....	39
6. Kirjallisuusluettelo	46

1. Johdanto

Tämä liseniaatintutkielma sisältää kirjallisuuskatsauksen eräistä merkittävimmistä lyhytkasvuisuuden aiheuttajista ja lyhytkasvuisuuden syiden tutkimisesta kotieläimillä, sekä kliinisen ja patologisanatomisen kuvauksen eräällä turkistilalla esiintyneistä kääpiösupikoirista. Kääpiökasvuisia supikoiria on alkanut ilmestyä tiloille viime vuosina tuottajien raportoiman mukaan, ja ilmiötä ei ole vielä aiemmin kuvattu. Tuottajien keskuudessa kääpiökasvuisia supikoiria kutsutaan kääpiösupeiksi.

Kääpiösupeja voi syntyä pentueeseen yhdestä pariin kappaletta; suurin osa jälkeläisistä pentueessa on kuitenkin ilmiänsuureita normaaleita. Kääpiösupikoirat ovat muita pentuovereita huomattavasti pienemmiksi jääviä yksilöitä, joiden kasvun jälkeenjääminen huomataan yleensä noin 8 ikäviikon kohdalla. Kääpiökasvuisten yksilöiden pentukarva ei vaihdu paksumpaan peitinkarvaan niin kuin normaalikasvuisilla yksilöillä. Käyttäytymiseltään kääpiösupit eroavat myös sisarusistaan, ja ne voivat olla laumastaan eristäytyviä, eivätkä välttämättä seuraa sisarusiaan esimerkiksi ihmisen lähestyessä. Toisaalta ne voivat olla myös hyvin uteliaita ihmisiä kohtaan. Osalla kääpiösupikoirista tuottajat ovat myös kertoneet huomanneensa aggressiivisuutta. Kääpiökasvuiset yksilöt voivat olla myös valppaita ja pirteitä, joten ne poikkeavat esimerkiksi räpäleporsaista. Räpäleporsaiksi kutsutaan porsaita, jotka ovat niin sanotusti pahnin pohjimmaisista eli niitä yksilöitä, jotka jäävät ryhmässä huonommille nisille ja saavat usein syödä viimeisenä, minkä takia ne jäävät pieniksi ja heikoiksi.

Kääpiökasvuisten supikoirien suuri määrä aiheuttaa tuotantotappioita turkistilallisille, joiden elinkeino on tuottaa eläimestä mahdollisimman hyvälaatuinen ja suurikokoinen nahka. Kääpiösupiin nahkat eivät päädy tuotantoon pienen koon ja huonon laadun takia, vaikkakin jotkut kääpiöyksilöt saattavat elää nahkomisikään asti. Kääpiösupikoirat ovat myös hyvinvointiongelma turkistiloilla, sillä ne saattavat jäädä sisarustensa jalkoihin muun muassa pienen kokonsa takia.

Kirjallisuuskatsausosiossa tarkastellaan muilla eläinlajeilla mahdollisia kääpiökasvuisuuden aiheuttajia sekä kasvuhäiriöongelman tutkimista populaatiossa. Kääpiökasvuisuuden taustalla tunnetaan mm. erilaiset ravintoaineen puutokset (nutritiionaalinen syy), teratogeeniset, eli sikiöllä epämuodostumia aiheuttavat, aineet ja

virukset sekä useat erilaiset geneettiset muutokset. Kirjallisuuskatsauksessa tarkastellaan raportoituja kasvuhäiriöitä muilla lajeilla kuin supikoirilla, koska tutkimustietoa supikoirista on toistaiseksi vähän ja siksi, että supeilla ei ole aiemmin kuvattu kääpiökasvuisuutta. Lyhytkasvuisuuden syiden taustoittamisessa laumatasolla on tutkittu etenkin nautoja, mutta tutkimustietoa kasvuhäiriöistä on kuvattu myös esimerkiksi lampailla, koirilla ja kissoilla.

2. Kirjallisuuskatsaus

2.1 Supikoira eli suomensupi

Supikoira (*Nyctereutes procyonoides*) on Euraasian mantereella elävä *canidae*-heimoon kuuluva eläinlaji. Supikoiraksi kutsutaan villiä luonnonvaraista supikoiraa; suomensupi nimitys on vakiintunut käyttöön tarkoittamaan tarhattua supikoiraa. Suomensupeilla siitoseläimen kesäpaino vaihtelee kuudesta kahdeksaan kiloon ja talvipaino on noin kymmenen kiloa (FiFur 2019a). Nahottavan suomensupin paino voi olla jopa 18,3 kiloa (Asikainen ym. 2002). Luonnonvaraisen supikoiran paino vaihtelee 3,5 kilosta 10,5 kiloon vuodenaikojen mukaan (Kauhala 1993). Supikoiran turkki voi olla väriltään valkoinen, vaaleanruskea, punaruskea tai jopa musta (FiFur 2019a).

Supikoira on luonnonvaraisissa oloissa talvihorrokseen vaipuva eläin (katsauksessa Kauhala ja Kowalczyk 2011). Talvella turkki paksuuntuu ja ihonalaisrasvakerros kasvaa (katsauksessa Kauhala ja Kowalczyk 2011). Talvihorros kestää tavallisesti marraskuusta maaliskuuhun, mutta mikäli talvi on lämmin, supikoirat voivat olla aktiivisia myös silloin (katsauksessa Kauhala ja Kowalczyk 2011). Tarhaoloissa suomensupeilla on tarjolla ruokaa ja hoitoa jatkuvasti, joten ne eivät vaivu talvihorrokseen (FiFur 2019a).

Suomessa ja Euroopassa supikoira on vieraslaji, joka on tuotu tänne turkisten tuotantoa varten entisestä Neuvostoliitosta 1900-luvulla (katsauksessa Kauhala ja Kowalczyk 2011). Laji on kotoisin alun perin Kaukoidästä (katsauksessa Kauhala ja Kowalczyk 2011). Suomensupin tarhaus turkiselinkeinossa on aloitettu Suomessa 1970-luvulla, vaikkakin toimintaa kokeiltiin jo 1940-luvulla ensimmäisen kerran (Fifur 2019a). EU-alueella supikoira on luokiteltu haitalliseksi vieraslajiksi (Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus (EU) N:o 1143/2014).

Luonnonkanta on levinnyt itärajan yli Neuvostoliiton puolelta 1930-luvulla, ja laji on ollut jo 1970-luvulla varsin laajalle levinnyt Etelä- ja Keski-Suomen

alueella (Vieraslajit 2019). Yksilöitä on myös päässyt luontoon tarhoilta karkaamalla ja villipopulaatio on päässyt kasvamaan sen myötä (katsauksessa Kauhala ja Kowalczyk 2011). Lisäksi eläimiä on päästetty luontoon tarkoituksella (katsauksessa Kauhala ja Kowalczyk 2011). Epäillään, että muun muassa luontaisten vihollisten, kuten susien ja ilvesten, vähyys 1960- ja 1970-luvuilla olisi voinut tuoda edun supikoirapopulaation menestymiselle Suomessa (katsauksessa Kauhala ja Kowalczyk 2011). Muita syitä lajin menestymiseen ovat esimerkiksi ravinnonkäytön monipuolisuus, nopea lisääntyminen ja talvihorrostaminen (katsauksessa Kauhala ja Kowalczyk 2011).

Villipopulaation leviämistä pyritään rajoittamaan, sillä se aiheuttaa haittaa Suomen alkuperäiselle lajistolle (MMM 2018). Supikoirat kilpailevat kotoperäisten lajien, kuten kettujen ja mäyrien, kanssa muun muassa ravinnosta ja elintilasta (katsauksessa Kauhala ja Kowalczyk 2011). Laji voi myös levittää zoonooseja, kuten ekinokokkoosia (*Echinococcus multilocularis*) ja rabiasta. Edellä mainitun takia luonnonvaraista kantaa pyritään hallitsemaan riistanhoidon avulla vuosittaisten saaliiden ollessa 100 000:sta yksilöstä 170 000:een yksilöön (Riista 2019). Luonnonvaraisia supikoiria rokotetaan rabiasta vastaan syöttirokotteiden avulla (Ruokavirasto 2020a). Supikoirien karkaamista tiloilta luontoon pyritään rajoittamaan mm. lainsäädännön keinoin. Euroopan parlamentin ja neuvoston vieraslajiasetuksen (EU) N:o 1143/2014 mukaan haitallisen vieraslajin luvanvaraisessa pidossa vieraslajia tulee pitää suljetussa säilössä, jotta yksilöitä ei pääse karkaamaan luontoon. Käytännössä tämä tarkoittaa tarhojen aitaamista.

Suomensupi kuuluu Suomessa tarhattaviin turkiseläimiin sini- ja hopeakettujen sekä minkkien ohella. Suomi on maailman suurin suomensupien tuottajamaa ja vuonna 2015 Suomessa kasvatettiin 134 000 suomensupia (Turkistieto 2017). Vientimaista tärkein on Kiina. Muihin turkiseläinlajeihin verrattuna suomensupin kasvatus on vähäistä, ja sitä kasvatetaankin noin 10 %:lla suomalaisista turkistiloista (AVI 2019). Suomessa turkistarhaus on tärkeä elinkeino etenkin maan länsi- ja itäosissa, joissa muut tuotantomuodot, kuten kasvinviljely ja muu maatalous, ovat haasteellisia (AVI 2019).

Turkistiloilla eläimet lisääntyvät keinohedelmöityksellä tai parittamalla (FiFur 2019c). Tilalla eläimet siemennetään tai paritetaan kevättalvella, ja pennut syntyvät loppukeväällä tai alkukesästä (FiFur 2019c). Pennut vierotetaan emästään noin kahden kuukauden iässä (FiFur 2019c). Loppukesästä aletaan valita siitoseläimiä

perustuen pentutulokseen sekä eläimen rakenteeseen, terveyteen ja nahan ja karvan laatuun. Ne eläimet, joita ei valita siitoskäyttöön seuraavalle vuodelle, nahkotaan turkistuotantoon yleensä loppuvuodesta tilalla (FiFur 2019c). Suomensupien lopetuksessa käytetään sähköä (FiFur 2019c). Sähkölopetus on EU:n neuvoston asetuksen (EY) N:o 1099/2009 (asetus eläinten suojelusta lopetuksen yhteydessä) mukainen tapa.

Turkiseläinten jalostus ja siitosparien valinta perustuu pitkälti tuottajan mieltymykseen ja tuotannossa kehittyneeseen silmään. Tämä tarkoittaa sitä, että tuotantoon valittavat eläimet valitaan fenotyypin eli ilmiänsun mukaan eli ne eläimet, joilla on laadullisesti hyvä ja suurikokoinen turkki, valitaan siitokseen. Siitokseen käytetään pääsääntöisesti tilalla olevia eläimiä, mikä saattaa aiheuttaa monimuotoisuuden vähenemistä tilan sisäisessä geneettisessä monimuotoisuudessa. Tiloilla käytetään usein yhtä urosta useamman naaraan siitokseen. Ellei tilalle osteta uusia eläimiä, geenipooli tilalla jää melko rajatuksi. Tällainen suljettu populaatio lisää esimerkiksi populaatiossa esiintyvien resessiivisesti periytyvien tautien ilmentymisen todennäköisyyttä.

Turkiseläinten rehu on useilla tiloilla kaupallisten rehukeittiöiden tuottamaa (FiFur 2020). Kaupalliset rehukeittiöt tuovat rehun tiloille päivittäin, ja supit ruokitaan 1-2 kertaa päivän aikana (FiFur 2020). Rehuna voidaan käyttää esimerkiksi teurassivutuotteita ja kalasivutuotteita sisältävää puuromaista tuorerehua (Eläintieto 2020). Tarhattu suomensupi saa suurimman osan nesteestä rehun mukana (FiFur 2020). Vuonna 2013 turkiseläinten rehuun käytettiin 165 miljoonaa kiloa teurastuksen sivutuotteita (FiFur 2020). Kaupallisissa rehukeittiöissä rehujen valmistus perustuu ruokintasuosituksiin, ja rehuun lisätään kivennäisiä ja vitamiineja tasapainoisen ravinnon turvaamiseksi.

Turkistila supien kasvatusympäristönä on aidattu alue, johon on sijoitettu riveihin pitkiä varjotaloja. Varjotaloissa eläimet ovat kulkukäytävän molemmin puolin häkeissä. Turkiseläinten kasvatusympäristö poikkeaa kuitenkin täten esimerkiksi nautakarjan, sikojen ja siipikarjan tyyppillisestä pitopaikasta, sillä se ei ole eristetty kiinteillä seinärakenteilla. Tämä tekee tautisuojauksesta haastavaa, sillä esimerkiksi villieläinten ja tuholaisien on helpompi päästä aidasta ohi sekä kosketuksiin eläinten ja rehun kanssa. Näin niiden on mahdollista tuoda esimerkiksi tarttuvia tauteja tilalle sekä levittää mahdollisia tauteja tilan sisällä. Turkistilat ovat myös alttiimpia tuulen mukana

leviäville taudeille, kuten virustaukeille. Esimerkkinä turkiseläimiä infektoivista virustaukeista on Aleutian Mink Disease (minkkien Aleutian tauti), joka aiheuttaa minkeille plasmasytoosia (Hammer ym. 2012). Virustautien kohdalla suojaava tekijä onkin tilan etäisyys muista mahdollisista eläintenpitopaikoista muiden tilan tautisuojaustoimenpiteiden ohella.

2.2 Lyhytkasvuisuuden etiologiaa

Lyhytkasvuisuudella tässä kirjallisuuskatsauksessa tarkoitetaan eläimen poikkeavan pientä kokoa muihin saman ikäisiin lajitovereihin tai sisaruksiin verrattuna. Tässä kirjallisuuskatsauksessa on perehdytty synnynnäiseen lyhytkasvuisuuteen sekä sen syiden tutkimiseen lähinnä populaatiotasolla. Lyhytkasvuisuuden syitä on tarkasteltu useammalla eri eläinlajeilla, sillä lyhytkasvuisuuden syitä supikoirilla ei ole tiittävästi tutkittu vielä aiemmin.

Lyhytkasvuisuuden ilmeneminen voi olla joko sopusuhtaista tai epäsohusuhtaista. Sopusuhtaisesti lyhytkasvuisen yksilön mittasuhteet ovat samat kuin ulkoasultaan normaalilla verrokillä, mutta eläimen koko on pienempi. Epäsohusuhtaisesti lyhytkasvuisella eläimellä saattaa olla esimerkiksi poikkeavat mittasuhteet raajoissa ja/tai poikkeavan muotoinen pää.

Yleisimmät merkittävän lyhytkasvuisuuden etiologiat kotieläimillä ovat joko nutritionaalisia eli ravintoon liittyviä, teratogeenisiä tai geneettisiä (katsauksessa Dittmer ja Thompson 2015). Lyhytkasvuisuuden taustatekijöiden selvittäminen on tärkeää siksi, että sairauksien ehkäisy ja joissain tapauksissa myös hoito ovat erilaisia aiheuttajasta riippuen (katsauksessa Dittmer ja Thompson 2015). Eri etiologioiden erottaminen toisistaan on kuitenkin haasteellista, sillä esimerkiksi tiettyjen ravintoaineiden, kuten sinkin tai mangaanin, puutos voi aiheuttaa kliinisesti ja histologisesti hyvin paljon samankaltaisia muutoksia kuin jotkin geneettiset syyt. Molemmat saattavat aiheuttaa esimerkiksi kondrodysplasiaa eli ruston kehityshäiriötä, joka johtaa pitkien putkiluiden lyhytkasvuisuuteen (katsauksessa Dittmer ja Thompson 2015).

Kun selvitetään synnynnäisen lyhytkasvuisuuden syytä laumassa, on tärkeää kerätä ensin mahdollisimman kattavasti informaatiota sairastuneiden eläinten määrästä, sairauden ilmenemisajankohdasta sekä sairaiden määrän kehittymisestä ajan myötä. Lisäksi selvitetään, onko sairautta esiintynyt myös lähialueella muissakin

populaatioissa. Kun tilatason ongelma on määritetty, voidaan kuvata ongelma, ja selvittää sairaiden eläinten ja niiden lähisukulaisten tarkka historia, oireiden ilmenemisikä ja sukupuoli (katsauksessa Dittmer ja Thompson 2015). Eläimistä voi myös mahdollisuuksien mukaan selvittää sukupuut (katsauksessa Dittmer ja Thompson 2015). Tilatasolla tärkeää on myös perehtyä ruokintaan ja rehun laatuun (katsauksessa Dittmer ja Thompson 2015) sekä mahdollisiin muihin käytettyihin aineisiin, kuten lääkkeisiin ja muihin lisävalmisteisiin. Rehujen tutkimiseksi voidaan ottaa rehunäytteitä rehuanalyysiin. Lisäksi tulisi selvittää onko tilalla ollut tavanomaisesta poikkeavia tapahtumia, kuten ostoeläimiä tai ruokinnan muutoksia.

Tapausta selvitettäessä tutkitaan mahdollisimman paljon sairastuneita eläimiä ja määritetään niiden ominaisuudet ja ominaisuuksien vaihtelevuus (katsauksessa Dittmer ja Thompson 2015). Eläimille tulisi mahdollisuuksien mukaan tehdä kliininen tutkimus, röntgenkuvaus, ruumiinavaus, elinten ja luiden histologinen tutkimus, hivenainepitoisuuksien määrittäminen sairaisissa ja kontrollieläimissä sekä mahdollisesti perinnöllinen selvitys DNA-tutkimuksella (katsauksessa Dittmer ja Thompson 2015). DNA-tutkimuksen tullessa kyseeseen, tulisi verinäytteet ottaa sekä sairailta yksilöiltä että niiden emiltä, isiltä ja terveiltä sisaruksilta (katsauksessa Dittmer ja Thompson 2015).

2.2.1 Nutritiionaaliset syyt kasvuhäiriöille

Nutritiionaalisilla eli ravitsemuksellisilla lyhytkasvuisuuden syillä tarkoitetaan kehittyvällä sikiöllä olevaa puutosta, liikasaantia tai epäsuhtaa tietystä/tietyistä ravintoaineesta, joka johtuu emän tiineydenaikaisesta ravintoaineen saannin vähyydestä (katsauksessa Dittmer ja Thompson 2015). Nutritiionaaliseksi lyhytkasvuisuuden syiksi luokitellaan myös syntymän jälkeiset ravintoaineiden puutokset, kuten esimerkiksi riisitauti (Jubb ym, 2016). Usein nutritiionaalista syistä johtuva lyhytkasvuisuus ilmenee laumassa tai karjassa usealla vastasyntyneellä ja jälkeläisten oireisto voi olla hyvin vaihtelevaa riippuen siitä, mihin kohtaan tiineyttä emän ravintoaineen puutos on osunut (katsauksessa Dittmer ja Thompson 2015). Ensimmäisen tiineyskolmanneksen aikana tapahtuvat ravintoaineiden puutokset ovat usein haitallisimpia kehityksen kannalta (katsauksessa Dittmer ja Thompson 2015). Tämä johtuu siitä, että esimerkiksi organogeneesi eli elinten kehittyminen sijoittuu tiineyden alkuun, kun taas tiineyden loppupuolella tapahtuva kehitys painottuu sikiön koon kasvuun (Barreto ym. 2016).

Ravitsemuksellisista syistä johtuva lyhytkasvuisuus voi lievänä ilmetessään korjaantua eläimen syntymän jälkeen, mikäli puutos korjataan. Lyhytkasvuisuus ei useimmiten tule korjaantumaan niillä yksilöillä, joilla lyhytkasvuisuus on perinnöllisistä syistä johtuvaa (katsauksessa Dittmer ja Thompson 2015). Tästä poikkeuksena sellaiset perinnölliset syyt, jotka aiheuttavat esimerkiksi hormoniepäsuhtaa, kuten hypotyreoosia eli kilpirauhasen vajaatoimintaa, jota on mahdollista lääkittää (Greco ym. 1991, Mooney ja Anderson 1993).

Nutritionaalista lyhytkasvuisuutta epäiltäessä voidaan tehdä eri kivennäisaineiden määrityksiä emästä tiineysaikana tai sikiön elimistä (Bentley ja Phillips 1951, Dittmer ja Thompson 2015). Myös rehuanalyysillä voidaan saada viitteitä ongelmasta, mikäli rehussa esiintyy hyvin vähän epäilyn kohteena olevaa ravintoainetta (Valero ym. 1990). Rehuanalyysin tekeminen voi kuitenkin olla ongelmallista, sillä eläimen syntymän aikaan rehun koostumus on saattanut muuttua, eikä se tällöin ole samaa rehua kuin se, mitä emälle syötettiin tiineyden aikana organogeneesin vaiheessa. Tällöin rehuanalyysin tekeminen ei tuo luotettavaa informaatiota taudin selvittämisen kannalta.

2.2.1.1 Mangaanipuutos

Mangaanipuutos voi aiheuttaa naudoilla lyhytkasvuisuutta sekä luuston epämuodostumia (Bentley ja Phillips, 1951, Rojas ym 1965). Mangaanilla on tärkeä tehtävä luuston muodostumisessa, sillä se on osana monessa tarpeellisessa entsyymissä. Esimerkiksi glykosyylitransferaasien rakentumiseen tarvitaan mangaania (Jubb ym. 2016). Nämä entsyymit vastaavat ruston proteoglykaanien metaboliasta ja niillä on tärkeä rooli kasvulevyjen muodostumisessa ja näin ollen putkiluiden kasvussa (Leach ja Muenster, 1962).

Hansenin ym. (2006) tutkimuksessa tutkittiin hiehoja, joille syötettiin 50 mg Mn/kg mangaanilisää ja kontrollihiehoja, jotka eivät saaneet lisää. Tutkimuksessa todettiin, että ne vasikat, joiden emät eivät olleet saaneet mangaanilisää, jäivät pienemmiksi syntymäpainoissaan. Mangaanilisää saaneiden emien vasikoiden keskipaino syntymässä oli 39 kiloa, kun toisen ryhmän vasikoiden keskipaino syntymässä oli 32 kiloa. Tutkimuksessa kuvattiin myös kolmella seitsemästä vasikasta, joiden emä ei saanut mangaanilisää, epäsopusuhtaista kääpiökasvuisuutta ja tasapainohäiriöitä. Lisäksi viidellä seitsemästä kontrollivasikasta raportoitiin yläleuan

brakygnathiaa eli lyhentymistä, minkä takia alaleuka näyttää epäsopusuhtaiselta. Tila saattaa ilmentyä esimerkiksi niin, että alainkisiivihampaat paljastuvat ylähuulen takaa myös suun ollessa kiinni. Tutkimuksen mangaanilisää saaneiden emien vasikoista yhdelläkään ei raportoitu yläleuan brakygnathiaa, kasvuhäiriöitä eikä tasapainohäiriöitä (Hansen ym. 2006).

Myös Bentley ja Phillips (1951) raportoivat tutkimuksissaan mangaanilisää saaneiden emien vasikoiden olleen syntymäpainoltaan hieman suurempia kuin ne, joiden emät eivät saaneet mangaanilisää. Basaalitason mangaanilisäystä saaneiden emien vasikoiden keskipaino syntymässä oli 39,9 kiloa, kun 40 ppm Mn-lisää saaneiden emien vasikoiden keskipaino oli 45,5 kiloa. Ne vasikat, joiden emä oli saanut 60 ppm Mn-lisää tiineyden aikana, olivat syntymäpainoiltaan keskimäärin 42,4 kiloa. Niistä vasikoista, joiden emät eivät saaneet mangaanilisää, raportoitiin neljällä kahdeksasta syntyneestä eläimestä myös heikompia jalkoja ja vennompia eli taipuvaisempia vuohisia. Tutkimuksessa ei kuitenkaan selvästi kuvattu, olivatko pienemmäksi jääneet vasikat epäsopusuhtaisia vai sopusuhtaisia. Kuvauksen puuttuminen viittaa siihen, että vasikoiden ulkoisessa olemuksessa ei todettu epäsopusuhtaisuutta.

Hansenin ym. 2006 tutkimuksessa viitattiin myös Rojas ym. (1965) tutkimukseen, jossa ei havaittu eroja syntymäpainojen välillä. Tässä tutkimuksessa kuitenkin vasikoilla, joiden emät eivät olleet saaneet mangaanilisää, todettiin huomattavia luuston epämuodostumia. Luuston epämuodostumat saattoivat olla joko lähes huomaamattomia tai putkiluiden voimakasta taipumista. Pienempää mangaanipitoisuutta (15,8 mg Mn/kg) saaneiden emien vasikoiden humerukset, eli olkaluut, olivat 13,9 % lyhyempiä kuin suurempaa mangaanipitoisuutta (25,1 mg Mn/kg) saaneiden emien vasikat. Lisäksi luiden murtamiseen tarvittava voima oli vain noin puolet siitä, mitä mangaanilisää saaneiden emien vasikoiden luiden rikkomiseen tarvittiin (Rojas ym. 1965). Luut olivat siis lyhytyensä lisäksi hauraampia kuin mangaanilisää saaneiden verrokkien luut.

Valero ym. (1990) tutkimuksessa tutkittiin 32:a Charolais-vasikkaa, jotka olivat syntyneet samalla tilalla lyhytjalkaisina ja paksuuntuneilla nivelillä kolmen kuukauden ajanjakson sisällä. Tiineille emille oli syötetty omenan hedelmälihaa ('apple pulp') sekä maissisäilörehua ('corn silage'), jotka sisältävät mitatusti vain hyvin pieniä pitoisuuksia mangaania. Tutkimuksessa tutkittiin tarkemmin kahta vasikkaa, joilla oli

selvät makroskooppiset muutokset raajojen luustossa (Valero ym. 1990).

Ruumiinavauksessa molemmilla havaittiin luiden pitkittäisleikkauksessa makroskooppisesti epifyysissä liiallinen määrä rustokudosta. Molemmilla vasikoilla oli myös trakeakollapsi eli henkitorven rustorakenteen romahtaminen.

Histologisesti luustossa havaittiin epätäydellistä ruston kypsymistä sekä kondrosyyttien eli rustosolujen rappeumamuutoksia sekä pitkissä luissa (olkaluussa ja reisiluussa) että kylkiluiden rustoliitoksissa eli kostokondraaliliitoksissa. Rustosolut eivät olleet järjestäytyneet riveiksi, ja olivat pyöristyneitä sekä löyhästi sijoittuneita rustomatriksiin eli rustoväliaineeseen. Myös trakean rustossa oli samankaltaisia löydöksiä. Trakean rustorenkaat olivat lisäksi kaksi kertaa niin paksut kuin arviolta tavallisesti (Valero ym. 1990).

Samalla tilalla oli aiempaan vuonna raportoitu kymmenen fenotyypiltään vastaavanlaista vasikkaa, ja näiden vasikoiden tila oli parantunut kuukausien kuluessa syntymästä, vaikka niiden raajat olivat olleet vääntyneet useiden kuukausien ajan. Tutkimuksessa ei kuitenkaan kerrota, oltiinko tilalla lisätty mangaania ravintoon tällöin. Tutkimuksessa päädyttiin siihen, että todennäköinen aiheuttaja vasikoiden lyhytkasvuisuudelle ja luustomuutoksille oli mangaanipuute (Valero ym. 1990).

Mangaanipuutos vaikuttaa eläinten kasvuun häiritsemällä ruston normaalia kehitystä ja näin ollen myös luiden normaalia pituuskasvua. Mangaanitasot aikuisten eläinten veressä ovat yleensä hyvin alhaiset, sillä sen imeytyminen ravinnosta on heikkoa ja maksa poistaa sen portaverestä suurilta osin, joten mangaanipitoisuuden mittaamista verestä diagnosointimenetelmänä ei voida pitää kovin mielekkäänä. Tämän takia ruokintakokeilu mangaanilisällä on yleensä paras saatavilla oleva diagnostinen keino (Payne 1989). Diagnostiikkaa voidaan täydentää rehuanalyyseillä, mikäli analyysiin sisällytettävä rehu on sellaista, mitä tiineille emille on syötetty tiineyden alkuvaiheessa.

2.2.1.2. Sinkin puutos

Sinkki on tärkeä osa monta eri entsyymiä ja se toimii reaktioissa joko niiden kofaktorina tai molekyyliarakenteen stabiloijana (Rossi ym. 2001). Koska sinkkiä tarvitaan monissa eri elimistön osissa, sen puutteen aiheuttamat vaikutukset ovat moninaisia, eivätkä kohdistu pelkästään luustoon. Sinkinpuutoksesta on raportoitu ensimmäisen kerran jo 1960-luvulla, ja tällöin sen kuvattiin aiheuttavan iho-oireita vasikoille (Miller ja Miller

1960). Näitä oireita olivat muun muassa epidermoksen parakeratoosi, akantoosi ja keratinisaatio (Miller ja Miller 1960). Whiten ja Windsorin katsausartikkelissa (2012) koskien nautojen synnynnäistä kondrodystrofiaa viitattiin tutkimuksiin, jossa sinkinpuutoksen on raportoitu aiheuttavan lisäksi sikiöiden pienikasvuisuutta muun muassa vuohilla, lampailta ja rotilla (Apgar ym. 1971, Dreosti ym. 1968, Groppel ja Hennig 1971). Vastasyntyneillä karitsoilla voi esiintyä epämuodostumia, kasvun hidastumaa kohdussa sekä kohdunsisäisiä kuolemia, mikäli emä on saanut liian vähän sinkkiä ravinnosta tiineyden aikana (Apgar ym. 1993).

Luun hivenaineista suuri osa on sinkkiä ja sinkki vaikuttaa merkittävästi luiden metaboliaan (Gryn timer ym. 1981). Sinkinpuutoksen on raportoitu aiheuttavan kasvulevyn ruston ohenemaa kasvavilla rotilla, joille aiheutettiin sinkinpuutos tutkimusolosuhteissa (Rossi ym. 2001). Sinkinpuutoksen yhteydessä on kuvattu myös luun trabekkelirakenteen harventumaa (Rossi ym. 2001). Tila voi myös vaikuttaa sekä luun kollageenin biosynteesiin että hajottamiseen (Bremner ym. 1995). Muuttunut luun metabolia sekä erityisesti muutokset kasvulevyissä voivat olla syynä esimerkiksi ruston kasvuhäiriön eli kondrodystrofian synnulle.

Rossin ym (2001) tutkimuksessa tutkittiin kolmea ryhmää kasvavia rottia, joista yhdelle ryhmälle annettiin rajoitettu määrä rehua, jossa oli sinkkiä 1 mg/kg, yhdelle ryhmälle rajoitettu määrä rehua, jossa oli sinkkiä 50 mg/kg ja yhdelle ryhmälle 50 mg/ kg sinkkiä sisältävää rehua *ad libitum* eli vapaasti. Rotat olivat tutkimuksen alkuhetkellä 21 vuorokauden ikäisiä ja niiden massat sekä ruoan kulutus punnittiin tutkimuksen alkuhetkellä, 72 tunnin kuluttua aloituksesta sekä tutkimuksen loputtua. Rottia tutkittiin 48-päiväisiksi asti eli kolmen viikon ajan. Tutkimuksessa havaittiin, että ne rotat, jotka olivat saaneet vähiten sinkkiä, kasvoivat hitaimmin ja niiden pitkien luiden pituus oli lyhyempi kuin kahden muun ryhmän koe-eläimillä. Luiden histologisessa tutkimuksessa havaittiin, että kasvurustot olivat ohuimmat sinkkirajoitteista rehua saaneella rottaryhmällä. Luun trabekkelit ja tilavuus olivat sinkkipuutteisen ryhmän lisäksi pienemmät myös sillä ryhmällä, joka sai runsaasti sinkkiä ravinnosta, mutta rajoitetulla rehumäärällä (Rossi ym. 2001).

Edellä mainitussa tutkimuksessa kyseessä ei ollut synnynnäisesti pienemmästä koosta tai luuston epämuodostumista kärsiviä eläimiä, mutta sinkin vaikutus luuston kehitykseen nuorilla kasvavilla eläimillä voi viitata siihen, että riittävä

sinkinsaanti on tarpeellista myös luuston kehityksen kannalta yksilönkehityksen aiemmissakin vaiheissa.

2.2.1.3 Hypervitamiinoosi A

Elimistö saa A-vitamiinia ravinnosta betakaroteenin tai retinyyliesterien muodossa (Lionikaite ym. 2018). Retinyyliesterit kuljetetaan veren mukana maksaan, missä ne muutetaan retinoliksi ja sidotaan retinolia sitovaan proteiiniin ja siirretään takaisin vereen (Lionikaite ym. 2018). Kohdesoluissa se muutetaan A-vitamiinin hormonaalisesti aktiiviseksi muodoksi ATRA:ksi (all-trans retinoic acid)(Lionikaite ym. 2018). Kohdesoluissa A-vitamiini vaikuttaa geeninluentaan (Lionikaite ym. 2018). A-vitamiinin funktio muualla kuin verkkokalvolla on toistaiseksi epätäydellisesti tunnettua (Jubb ym. 2016).

Liiallinen A-vitamiinin saanti voi aiheuttaa niin kutsutun hyeenataudin esimerkiksi naudoilla, mikä aiheutuu kasvulevyjen liian aikaisesta sulkeutumisesta (Soeta ym. 1999). Hyeenataudilla tarkoitetaan kasvuhäiriötä, jossa eläimen takapää on silmin havaittavasti alikehittynyt muuhun vartaloon nähden (Jubb ym. 2016). Soetan ym. (1999) tutkimuksessa viitattiin Takakin ym. (1996) tutkimukseen, jossa vasikoille, joille on tutkimusoloissa annettu AD3E-premixiä juoton aikaan, on saatu aikaan hyeenatauti. Näillä yksilöillä kasvulevyt olivat ohuempia tai paikallisesti jopa mahdottomat havaita distaalisessa femurissa, eli reisiluun alapäässä, ja proksimaalisessa tibiassa eli sääriluun yläpäässä.

Toistaiseksi on epäselvää, millä mekanismilla A-vitamiinin liikasaanti vaikuttaa kasvulevyihin, mutta joidenkin tutkimusten mukaan A-vitamiinin joillain muodoilla on tärkeä rooli rustosolujen lisääntymisen ja erilaistumisen säätelyssä (Freyria ym. 1995, Soeta ym. 1999). A-vitamiinin liikasaanti voi johtaa kasvulevyjen kondrosyyttien lisääntymisen vähenemiseen ja koon pienenemiseen, mikä puolestaan johtaa kapeampiin kasvulevyihin (Jubb ym. 2016). A-vitamiinin johdannainen retinoiinihappo aiheuttaa rustosolujen erilaistumisen hidastumisen lisäksi myös tyypin II kollageenin tuoton vähentymistä (Freyria ym. 1995).

Jyrsijäkokeissa on osoitettu, että A-vitamiinin liikasaanti joko suun kautta annosteltuna tai parenteraalisesti injisoituna aiheuttaa putkiluiden kuorikerroksen massan vähenemistä (Johansson ym. 2002, Lind ym. 2011,2013, Wray ym. 2011). Massan väheneminen on yhdistetty lisääntyneeseen osteoklastimäärään periostilla eli

ulommalla luukalvolla (Lind ym. 2011). Hohkaluussa (trabecular bone) sen sijaan ei ole havaittu tutkimuksissa kiistattomasti luumassan vähenemää. Osassa tutkimuksista on havaittu hohkaluun tiheyden vähenemää (Lind ym. 2011, Wray ym. 2011), kun taas osassa ei havaittu muutoksia humeruksen tai tibian hohkaluun tiheydessä (Johansson ym. 2002).

Lionikaiten ym. 2018 tutkimuksessa syötettiin tutkimushiirille 1, 4 ja 10 viikon ajan joko kontrolliruokaa (4,5 ug retinyyliasetaattia grammassa), ihmisen ylintä siedettyä A-vitamiinimäärää (20 ug retinyyliasetaattia grammassa) sisältävää ruokaa ja kolminkertaisesti suurempaa annosta ylimpään siedettyyn rajaun verrattuna (60 ug retinyyliasetaattia grammassa). Suurinta annostusta saaneilla rotilla havaittiin luun halkaisijan pienenemistä sekä mineraalipitoisuuden vähenemistä (Lionikaite ym. 2018). Tibian ja selkänikamien hohkaluissa ei havaittu eroavaisuuksia kontrolliryhmän ja A-vitamiinilisää saaneiden ryhmien välillä (Lionikaite ym. 2018).

Lionikaiten ym. 2019 tutkimuksessa tutkittiin A-vitamiinilisää saavien hiirien putkiluiden mekaanisen rasituksen sietokykyä. Tutkimuksessa havaittiin, että putkiluiden trabekkelien määrä väheni ja niiden etäisyys toisistaan kasvoi ja luiden kuorikerros oli ohuempi niillä yksilöillä, joille oli syötetty A-vitamiinilisää. A-vitamiinilisä siis esti uuden luun muodostusta siellä, missä sitä muodostuisi normaalisti mekaanisen rasituksen vaikutuksesta (Lionikaite ym. 2019). Tutkimushiiret olivat 13-14-viikkoisia tutkimuksen alkaessa ja ne saivat joko RAE 4,5 ug/kg (kontrolliryhmä) tai RAE 60 ug/kg retinyyliasetaattia ravintonsa mukana. Tutkimuksessa anestetoitujen hiirien oikean jalan tibiaan kohdistettiin painetta muutaman sekuntin ajan sykleittäin ja nukutusten välissä hiiret saivat kävellä normaalisti. Toinen jalka jätettiin kontralateraaliseksi kontrolliksi.

Etenkin Lionikaiten ym. 2018 tutkimuksessa paneudutaan A-vitamiinin aiheuttamiin muutoksiin jo syntyneissä yksilöissä ja pidemmän ajanjakson annostelun vaikutusta luihin. Näissä tutkimuksissa pääpaino olikin tutkia, aiheuttaako A-vitamiinin liikasaanti ihmisille pidemmän ajan kuluessa luukatoa, ja jos aiheuttaa, millä mekanismeilla. Myös hyeenatautiä koskevissa tutkimuksissa hyeenatauti saadaan usein aikaan vasta vuoden ikäisille eläimille tutkimusolosuhteissa. A-vitamiinin liikasaanti siis aiheuttaa edellä mainittujen tutkimusten perusteella selviä luustomuutoksia kasvaville eläimille, mutta epäselväksi näiden tutkimusten perusteella jää, voiko A-vitamiinin liikasaanti emällä aiheuttaa jälkeläisille synnynnäisiä luustomuutoksia.

2.2.4.1 D-vitamiinin puutos

Ihmisille vakava D-vitamiinin puutos aiheuttaa riisitautia lapsilla sekä osteomalasiaa eli luiden pehmenemistä aikuisilla (katsauksessa Chang ja Lee 2019). Niin ikään riisitautia tavataan myös kotieläimillä (Jubb ym. 2016). Riisitauti on sairaus, jossa luustossa on epämuodostumia ja kasvuhäiriöitä, ja se johtuu luiden ja kasvulevyjen mineralisaation heikentymisestä (katsauksessa Chang ja Lee 2019). Lievemmissä puutostiloissa seurauksena liian vähäisestä D-vitamiinin saannista voi olla osteoporoosia eli luuston massan vähenemistä (katsauksessa Chang ja Lee 2019).

Riisitaudin yksi oire on paksuuntuneet kasvulevyt, mikä voidaan havaita sekä makroskooppisesti että mikroskooppisesti (Jubb ym. 2016). Prominenteimmat muutokset ovat siellä, missä tapahtuu nopeaa kasvua: putkiluissa ja kylkiluustoliitoksissa eli kostokondraaliliitoksissa (Jubb ym. 2016). Johnsonin ym. (1988) tapausselostuksessa raportoitiin 12-viikkoisella bernardilaisella koiralla palpoiden tunnettavat paksuuntuneet kostokondraaliliitokset sekä distaaliset metafyysit ulnassa eli kyynärluussa, radiuksessa eli varttinäluussa, femurissa eli reisiluussa ja tibiassa eli sääriluussa. Kyseisellä yksilöllä löydettiin myös radiologisia löydöksiä edellä mainittujen luiden kasvulevyistä (Johnson ym. 1988). Röntgenkuvissa havaittiin kasvulevyjen suurentumista sekä kasvulevyn siirtymistä metafyysin luuhun (Johnson ym. 1988). Mikroskooppisesti luissa havaitaan endokondraalisen luutumisen alueella ruston mineralisoitumisen häiriintymistä sekä hypertrofisia kondrosyyttejä sekä kasvulevyssä että nivelrustossa (Jubb ym. 2016).

Ihmisillä riisitauti on nykyään etenkin kehittyneissä maissa erittäin harvoin tavattu tauti. Changin ja Leen katsauksessa (2019) kerrotaan, että 96 % raportoiduista riisitautitapauksista oli lapsilla, jotka olivat saaneet ainoastaan äidinmaitoa, jossa on luonnostaan vain vähän D-vitamiinia. Etenkin sellaiset lapset, joiden äidillä on valmiiksi D-vitamiinin puutos, ovat riskissä sairastua riisitautiin. Esimerkiksi Yhdysvalloissa suositellaan antamaan lapsille, jotka saavat ravinnoksi ainoastaan äidinmaitoa, D-vitamiinia päivittäin 400 IU (katsauksessa Chang ja Lee 2019).

D-vitamiinia saadaan sekä ravinnosta että iholla UV-säteilyn ansiosta tapahtuvan synteesin avulla (katsauksessa Chang ja Lee 2019). UV-säteily saa aikaan

D-vitamiinisynteesiä myös eläimillä, lukuun ottamatta kissaa ja koiraa, mutta esimerkiksi talvikuukaudet ja paksu karvapeite voivat heikentää D-vitamiinin synteesiä (Jubb ym. 2016). D2-vitamiinia saadaan myös nurmi- ja heinärehusta (Jubb ym. 2016). Vaikka koirilla ja kissoilla ihon D-vitamiinisynteesi ei toimikaan kuten muilla eläimillä, koiran- ja kissanpennuilla raportoidaan hyvin harvoin D-vitamiinin puutosta luultavasti kaupallisten tasapainotettujen rehujen johdosta (Jubb ym. 2016).

Sekä D3- että D2-vitamiinit ovat biologisesti inaktiivisia, ja ne hydroksyloidaan maksassa veressä kiertäväksi kalsidioliksi. Munuaisissa tapahtuu konversio kalsitrioliksi, joka on D-vitamiinin aktiivisin muoto. Tätä prosessia ohjaa muun muassa lisäkilpirauhashormoni eli parathormoni sekä kasvuhormoni (katsauksessa Chang ja Lee 2019). Prosessiin vaikuttaa myös plasman kalsiumpitoisuus sekä kalsitoniinihormoni (Johnson ym. 1988).

D-vitamiinin tehtävänä elimistössä on muun muassa edistää kalsiumin imeytymistä suolistosta ja ylläpitää kalsiumin homeostaasia eli tasapainoa (katsauksessa Chang ja Lee 2019). Jos elimistön kalsiumpitoisuus laskee, lisäkilpirauhasen kalsiumreseptorit havaitsevat laskeneen pitoisuuden, ja lisäkilpirauhasen alkaa erittää parathormonia. Lisääntynyt parathormoni puolestaan lisää taas kalsidiolin konverisota aktiiviseksi kalsitrioliksi munuaisissa, jotta kalsiumin kuljetus suolistossa, luustossa ja munuaisissa tehostuisi (katsauksessa Chang ja Lee 2019). Liian vähäinen D-vitamiinin saanti voi siis aiheuttaa luun hajoamista, sillä kun kalsiumia ei imeydy tarpeeksi tehokkaasti suolistosta, alkavat osteoklastit hajottaa luuta, jotta luustosta saataisiin kalsiumia verenkiertoon ja homeostaasi palautettua.

Riisitaudista on löydetty lisäksi kolme perinnöllistä muotoa: D-vitamiiniriippuvainen tyyppin I riisitauti (Johnson ym. 1988), D-vitamiiniresistentti tyyppin II riisitauti sekä hypofosfateminen riisitauti (Jubb ym. 2016). Tyyppin I riisitaudissa munuaisten kalsitriolia konvertoiva entsyymi on viallinen (Jubb ym. 2016). Tauti periytyy autosomaalisesti resessiivisesti ihmisillä (Johnson ym. 1988) sekä sioilla (Jubb ym. 2016). Sioilla on löydetty *CYP27B1*-geenissä kaksi deleetiota tämän taudin yhteydessä (Jubb ym. 2016). Taudin oireet ovat samanlaiset kuin vakavan D-vitamiinin puutoksen aiheuttamat oireet, mutta oireet ilmenevät usein aiemmin kuin puutostilan aiheuttamat oireet (Johnson ym. 1988). Tauti aiheuttaa hypokalsemian, jota seuraa sekundäärinen hyperparatyroidismi (Johnson ym. 1988). Tauti on kuvattu ainakin bernardilaisella koiralla (Johnson ym. 1988).

Tyypin II periytyvässä riisitaudissa ongelma on D-vitamiinin kohdesoluissa (Jubb ym. 2016). Tätä tautimuotoa on tavattu esimerkiksi pomeraniankoirilla sekä kissoilla. Taudille tunnusomaista on poikkeuksellisen korkeat kalsitriolipitoisuudet (Jubb ym. 2016).

2.2.2 Teratogeeniset aineet ja virukset

Teratogeenisyydellä tarkoitetaan yhdisteen tai patogeenin kykyä aiheuttaa epämuodostumia sikiössä. Teratogeeniset virukset voivat infektoida naiivin (tautia aiemmin kohtaamattoman) emän tiineyden aikana aiheuttaen taudinpurkauksia jälkeläisissä riippuen mm. tilan maantieteellisestä sijainnista. Mikäli alueella esiintyy endeemisenä virusta kantava hyönteinen, on epätodennäköistä, että kantava emä ei olisi vielä kohdannut taudinaiheuttajaa ja näin ollen saanut immuunisuojausta sitä vastaan jo ennen tiineyttä (katsauksessa Dittmer ja Thompson 2015). Mahdollista on, että mutaation seurauksena syntyy uusi viruslaji, joka infektoi alueen eläimiä, tai että vektorilajin elinalue laajenee esimerkiksi ilmastomuutoksen mukana. Teratogeeniset virukset aiheuttavat taudinpurkauksia usein maantieteellisesti laajoilla alueilla, ja taudinpurkauksia raportoidaan usein useammalta kuin yhdeltä tilalta ja useammalla kuin yhdellä eläimellä (Van der Brom ym. 2012).

Teratogeenisiä vaikutuksia on myös erilaisilla yhdisteillä, kuten esimerkiksi kasvitoksiineilla (katsauksessa Keeler 1978). Tunnetaan esimerkiksi kasveja, jotka voivat aiheuttaa nautoilla tiineyden aikana syötynä epämuodostumia sikiölle (katsauksessa Keeler 1978). Kasvien syömisen täytyy olla tapahtunut tiettyyn aikaan tiineydestä, jotta se ajoittuisi juuri kriittiseen organogeneesin vaiheeseen, ja pystyisi aiheuttamaan epämuodostumia sikiölle (katsauksessa Keeler 1978). Esimerkiksi lupiinikasvit voivat aiheuttaa nautojen sikiöille epämuodostumia, ja teratogeenisyys on huipussaan, kun emä syö lupiinikasveja 40. ja 70. tiineyspäivän välillä (katsauksessa Keeler 1978). Lupiinikasvien sisältämät alkaloidit aiheuttavat kasvin teratogeeniset ja joissain tapauksissa myös akuutit toksiset vaikutukset (Green ym. 2015).

Teratogeenisiä viruksia ei toistaiseksi ole osoitettu esimerkiksi koiraeläimiltä eikä myöskään supikoirilta. Kappaleessa käsitellään tämän takia lähinnä nautoja infektoivia teratogeenisiä viruksia ja niiden aiheuttamien tautien epidemiologista luonnetta. Supikoirilla esiintyvistä viruksista esimerkiksi parvovirus

sekä penikkatautivirukset ovat sellaisia, joita tutkitaan rutiinidiagnostiikassa, ja esimerkiksi ruumiinavauksen yhteydessä, jos supikoiria lähetetään avattavaksi. Supikoirilla esiintyvä RFaV:n (raccoon dog and fox amdogparvovirus) on todettu aiheuttavan jälkeenjäämistä kasvussa (Shao ym. 2014), mutta toistaiseksi sen ei ole todettu olevan teratogeeninen. Virukselle läheistä sukua oleva AMDV eli Aleutian Mink Disease Virus voi kuitenkin aiheuttaa minkin sikiölle 'bulldog'-tautia eli kasvojen alueen epämuodostumaa (Hammer ym. 2012).

2.2.2.1 Schmallerberg-virus

Schmallerberg-virusta on raportoitu nautakarjan luomisten ja epämuodostuneiden vasikoiden aiheuttajana vuodesta 2011 (Hoffmann ym. 2012, Afonso ym. 2014, König ym. 2018). EFSA:n keräämien raportointien mukaan yleisimmin taudin yhteydessä raportoitu oire oli vastasyntyneiden vasikoiden epämuodostumat (Afonso ym. 2014). Schmallerberg-virus on orthobunyavirusten sukuun kuuluva virus, jonka genomi saatiin eristettyä ensimmäisen kerran Saksassa vuonna 2011 (Hoffmann ym. 2012). Virus eristettiin ensimmäistä kertaa Saksan ja Hollannin rajalla ja siitä se on levinnyt laajalle koko maanosan alueella (Hoffman ym. 2012). Viruksen vasta-aineita on todettu myös Suomessa (Ruokavirasto 2020b).

Virus leviää polttiaisten avulla, ja se tarttuu pääasiassa nautaeläimiin (König ym. tutkimuksessa viitattiin Elbers ym. 2013 ja Rasmussen ym. 2014 tutkimukseen). Schmallerberg-virus kuuluu Simbun seroryhmään, ja on hyvin lähellä fylogeneettisesti Japanissa eristettyjä Akabane-, Aino- ja Shamonda-viruksia, jotka leviävät polttiaisten sekä hyttysten välityksellä ja voivat olla märehitijöiden patogeeneja (Hoffman ym. 2012). Viruksen leviämistä polttiaisten välityksellä on tutkittu muun muassa Elbers ym. (2015) tutkimuksessa, jossa kerättiin polttiaisia alueelta, jossa tautia oli raportoitu, touko- ja syyskuun välissä ja osoitettiin niistä Schmallerberg-virusta. Suurin osa polttiaispooleista oli SBV-postiviisia (Elbers ym. 2015).

Aikuisissa nautaeläimissä virus aiheuttaa ainoastaan lieviä epäspesifisiä oireita, kuten kuumetta, ripulia ja maidontuotannon laskua (Hoffman ym. 2012). Virus pääsee leviämään transplacentaalaisesti eli istukan läpi sikiöön, joten mikäli tiine emä infektoituu tiineyden aikana viruksella, voi seurauksena olla luominen, ennenaikainen vasikoiminen tai vasikan syntyminen vakavasti epämuodostuneena (Bayrou ym. 2014, Bilk ym. 2012, De Regge ym. 2013). Abortoiduista sikiöistä ja epämuodostuneista

vastasyntyneistä on säännöllisesti Schmallerberg-epidemian alkamisen jälkeen pystytty osoittamaan sekä virusta että vasta-aineita (Bayrou ym. 2014, Bilk ym. 2012, De Regge ym. 2013).

Schmallerberg-virus voi infektoida myös karitsoja istukan läpi ja aiheuttaa myös niille epämuodostumia (Van den Brom ym. 2012). Virusta on eristetty epämuodostuneista karitsoista muun muassa Hollannissa (Van den Brom ym. 2012). Van den Bromin ym. (2012) tutkimuksessa raportoitiin, että useampaa karitsaa kantavien uuhien jälkeläisistä osa saattoi olla makroskooppisesti normaaleja ja osa epämuodostuneita. Epämuodostumia raportoitiin sekä uros- että naaraskaritsoilla. Karitsoiden ilmiänsun vakavuudessa oli eroja, mutta suurin osa epämuodostuneista elävänä syntyneistä karitsoista ei pystynyt seisomaan tai imemään (Van der Brom ym. 2012). Tilalliset eivät olleet huomanneet uuhilla kliinisiä oireita tiineyden aikana, mutta epämuodostumista johtuen dystokiaa eli synnytysvaikeutta raportoitiin tiloilla (Van der Brom ym. 2012).

Epämuodostumat vasikoilla ja karitsoilla ovat usein keskushermostossa tai liikuntaelimistössä, ja oireyhtymää kutsutaan AHS:ksi (artrogrypoosihydroenkefaliasyndrooma) (König ym. 2019). Artrogrypoosilla tarkoitetaan tilaa, jossa yksi tai useampi nivel on virheasennossa tai jäykistynyt. Oireita ovat muun muassa selän eri asentovirheet, kuten skolioosi eli selän taipuminen lateraalisesti tai lordoosi eli selän taipuminen ventraalisesti, alaleuan brakygnathia, ja keskushermoston alikehittyneisyys (van den Brom ym. 2012).

Epämuodostumien muodostumisen kriittistä vaihetta tiineydessä on tutkittu esimerkiksi Königin ym. tutkimuksessa (2019). Tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää, missä tiineyden vaiheessa emän infektoituminen voi saada aikaan sikiön abortoitumisen tai epämuodostumien syntymisen. Tutkimuksessa painotettiin infektioiden tietämisen tärkeyttä, jotta alttiiden eläinten tiineydet tai tiineyden kriittiset vaiheet osattaisiin ajoittaa sellaiselle ajalle, kun vektoripolttaisten määrä on mahdollisimman alhainen (König ym. 2019).

Königin ym. (2019) tutkimuksessa infektoitiin kokeellisesti 36 tiinettä lehmää Schmallerberg-viruksella tiineyden eri vaiheissa. Näistä lehmistä 12 infektoitiin 60 päivää keinosiemennyksen jälkeen ja 12 infektoitiin 120 päivää keinosiemennyksen jälkeen (König ym. 2019). Jäljelle jäävät 12 lehmää infektoitiin niin, että infektiota osui

90 päivän tai 150 päivän kohdalle siemennyksestä. Eläimet lopetettiin 35 päivää kokeellisesta infektiosta riippumatta siitä, mihin ryhmään ne kuuluivat.

Ruumiinavauksen yhteydessä emien verenkierrosta ei löydetty viiden viikon kuluttua infektiosta SBV-genomia, mutta jokaiselta löytyi SBV-RNA:ta imukudoksista (König ym. 2019). Sikiöistä kahdella kuudesta 60 päivän kuluttua siemennyksestä infektoidulla löytyi verenkierrosta SBV-genomia, samoin kuin yhdellä kuudesta 90 päivän kuluttua infektoidusta ja kolmella kuudesta 120 päivän kohdalla infektoidusta. Yhdelläkään sikiöllä, jonka emä oli infektoitu 150 päivän kohdalla, ei löydetty verenkierrosta SBV-genomia (König ym. 2019). Sikiöiden elimet olivat myös SBV-positiivisia kaikilla sikiöillä, paitsi 150 päivän kohdalla infektoiduilla. Kaikista ryhmistä neljällä sikiöllä löydettiin SBV-genomia imukudoksista. Epämuodostumia raportoitiin vain yhdellä 24:sta infektoidusta sikiöstä, tämän sikiön emä oli infektoitu päivän 90 kohdalla (König ym. 2019).

Yhdeltäkään Königin ym. (2019) tutkimuksessa olleelta 150 tiineyspäivän kohdalla infektoidulta sikiöltä ei kuitenkaan löytynyt vasta-aineita SBV:lle, vaikka 150 päivän ikäinen vasikka olisi jo immunokompetentti esimerkiksi de Reggen ym. (2013) tutkimusten mukaan. Tutkimuksessa tultiinkin siihen tulokseen, että todennäköisesti yksikään 150 päivän ikäinen sikiö ei ollut infektoitunut transplasmaalisesti (König ym. 2019). Tutkimuksen aikana tapahtui myös vain yksi luominen kaikissa tutkimusryhmissä, ja vain yksi sikiöistä oli epämuodostunut. Näillä selkeimmin Schmallerberg-tyyppisesti oireilevilla yksilöillä taas oli tutkimuksen mukaan harvemmissa elimissä virusta kuin makroskooppisesti normaaleilla sikiöillä. Myöskään makroskooppisesti normaaleilla sikiöillä ei ollut korrelaatiota viruksen jakautumisessa elimittäin, ja osalta virusta ei edes löydetty, vaikka emät olisivat olleet positiivisia viruksen suhteen. Tämän takia tutkimuksen johtopäätöksenä oli, että viruksen transplasmaalinen siirtyminen emästä sikiöön on oikeastaan harvinainen tapahtuma (König ym. 2019).

Se, millä mekanismeilla Schmallerberg-virus aiheuttaa epämuodostumia jälkeläisissä, on vielä epäselvää taudin suhteellisen tuoreen ilmestymisen takia. Tähän mennessä on tutkittu vasta, missä vaiheessa sikiöt ovat alttiita saamaan epämuodostumia, joten mekanismien selvittämisessä mennee vielä aikaa.

2.2.2.2 *Naudan virusripulivirus*

Naudan virusripulivirus eli BVDV on Pestivirusten sukuun kuuluva virus (Webb ym. 2012), ja se infektoi vain märehitjöitä (DPIRD 2019). Se voi tiineen emän infektoidessaan aiheuttaa alkiokuolemia, epämuodostuneita vasikoita tai persistoivasti infektoituneita vasikoita (katsauksessa Lanyon ym. 2014). Tauti leviää karjoissa pääasiassa persistoivasti infektoituneiden vasikoiden avulla, sillä tällaiset vasikat erittävät virusta eritteissään koko elämänsä läpi (katsauksessa Lanyon ym. 2014). BVDV-diagnoosi (bovine viral diarrhoea virus) voidaan tehdä joko osoittamalla virus, antigeeni tai vasta-aineet (katsauksessa Lanyon ym. 2014).

Epämuodostumat syntyvät vasikoille, kun emä infektoituu 80. ja 150. tiineyspäivän välillä. Raportoituja epämuodostumia ovat esimerkiksi pikkuaivojen atrofia (Brown ym. 1974), brachygnathia (Blanchard ym. 2010), pseudokystamuodostus aivoissa (Montgomery ym. 2008) sekä kateenkorvan, luiden (Webb ym. 2012) ja keuhkojen kasvun hidastumiseen (katsauksessa Lanyon ym. 2014). Tässä vaiheessa tiineyttä tapahtunut virusinfektio voi johtaa myös sikiön kuolemaan ja abortoitumiseen ilman, että emällä on näkyviä kliinisiä oireita (katsauksessa Lanyon ym. 2014).

2.2.2.3 *Parvovirus ja amdoparvovirus*

Amdoparvovirukset kuuluvat parvovirusten sukuun, ja viruksiin ajateltiin aiemmin kuuluvan ainoastaan minkeille Aleutian tautia aiheuttava AMDV (Aleutian Mink Disease virus) sekä harmaaketun amdovirus (Li ym. 2011, Shao ym. 2014). Kiinalaisilta supeilta ja tarhaketuilta on kuitenkin löydetty uudenlainen amdovirus, joka sairastuttaa supien ja kettujen pentuja (Shao ym. 2014). Tämä uusi amdovirus voi aiheuttaa supikoirilla syömättömyyttä, kuihtumista, kasvun hidastumista, lisääntyntä janoa, kroonista ripulia ja turkin huonontumista (Shao ym. 2014). Ruumiinavauksessa supeilta on löydetty suurentuneita suoliliepeen imusolmukkeita sekä munuaiskuoren kongestiota eli verentungosta (Shao ym. 2014). Virus eristettiin vuonna 2014, ja sille annettiin nimeksi RFAV (raccoon dog and fox amdoparvovirus) (Shao ym. 2014).

RFAV:n oireet muistuttavat minkkien Aleutian tautia (Shao ym. 2014). Aleutian tauti aiheuttaa minkeillä plasmasytoosia sekä immunokompleksitautia, ja taudin vakavuus vaihtelee subkliinisestä vakavaan ja jopa letaaliin (Bloom ym. 1994). Aleutian taudilla on raportoitu myös teratogeenisiä vaikutuksia, sillä se voi aiheuttaa

kasvojen epämuodostumia (Hammer ym. 2012). Minkkipentuja, joilla on synnynnäinen kasvojen epämuodostuma, kutsutaan 'bulldog'-minkeiksi (Hammer ym. 2012).

Parvoviruksista myös kissaruttoa aiheuttava parvovirus voi aiheuttaa kissanpennuille kehityshäiriöitä, kuten pikkuaivojen hypoplasiaa eli alikehittyneisyyttä (Sharp ym. 1999). Parvovirukset hakeutuvat kudoksiin, joissa on aktiivista DNA-synteesiä, kuten esimerkiksi kehittyvän alkion ektodermin soluihin, joista mm. pikkuaivojen jyväsolut kehittyvät (Sharp ym. 1999). Pikkuaivojen hypoplasiaassa pikkuaivot ovat noin puolet tai kolme neljäsosaa pikkuaivojen normaalista koosta (de Lahunta 1971). Sharp ym. 1999 tapausselostuksessa raportoitiin myös yhdellä kissanpennulla parvoviruksen aiheuttaman pikkuaivojen hypoplasian yhteydessä takaraajojen kehityshäiriö. Parvoviruksien ei ole kuitenkaan raportoitu aiheuttavan selkeästi kasvuun vaikuttavia tekijöitä.

2.2.3 Geneettiset syyt

Geneettinen ominaisuus tai sairaus on sidottu yksilön perimään. Eläinyksilöllä on normaalisti parillinen määrä lajille tyypillisiä kromosomeja eli ne ovat perimältään diploideja. Parista toinen on peritty emältä ja toinen on peritty isältä. Kromosomit koostuvat deoksiribonukleiinihaposta (DNA), joka on pakattu tiiviisti solun tumaan. DNA:ssa on pakattuna yksilön koko perimä ja geenit, joista koodataan esimerkiksi erilaisia proteiineja, entsyymeitä ja reseptoreita. Proteiineja koodittavat geenit ovat lähtökohtaisesti samanlaisia molemmissa kromosomeissa, jotta geneeissä olevan koodin avulla valmistettu proteiini on sellainen kuin sen tulisi olla toimiakseen.

Geeniin voi kuitenkin osua mutaatio, joka korjaamattomana saattaa aiheuttaa kooditettavan proteiinin muuttumisen. Geenimutaatio voi olla joko yhden nukleotidin mutaatio SNP (engl. single nucleotide polymorphism), pidemmän emäsjakson tai jopa kokonaisen geenin deleetio eli poisto tai translokaatio eli siirtymä. DNA:han voi myös insertoitua eli liittyä yksittäisiä nukleotideja tai pidempiä nukleotidijaksoja. Kun emäspari muuttuu DNA:ssa, tuloksena voi olla joko hiljainen mutaatio (kooditettava aminohappo ei muutu), aminohapon muutos tai lukuraamin muutos. Jos aminohappo tai lukuraami muuttuu, tuloksena voi olla täysin viallinen proteiini. Riippuen mutaation suuruudesta, sijainnista ja siitä, saadaanko se korjattua, se voi jäädä pysyväksi kromosomiin ja aiheuttaa muutoksen geenin toiminnassa. Mutaatio

voi myös tulla esimerkiksi geenin säätelyalueelle, jolloin itse geenissä ei ole vikaa, mutta geeninluenta ei välttämättä enää toimi tai päinvastoin tehostuu liikaa.

Populaatiossa geneettinen sairaus voi johtua yksinkertaisesti resessiivisesti (peittyvästi) tai dominantisti (vallitsevasti) periytyvästä sairaudesta, tai monitekijäisesti periytyvästä sairaudesta. Monitekijäisesti periytyvässä sairaudessa useampi geeni vaikuttaa sairauden ilmenemiseen. Yksitekijäisesti periytyvässä sairaudessa riittää yhden alleelin muutos joko toisessa tai molemmissa kromosomeissa riippuen siitä, periytyykö sairaus resessiivisesti vai dominantisti. Resessiivisessä periytymisessä yksilön molemmissa kromosomeissa täytyy olla sama alleeli, jotta yksilö ilmentäisi peittyvää genotyyppiä. Dominantisti periytyvän sairauden kohdalla riittää, että vain toisessa kromosomissa on sairausalleeli.

Usein populaatiossa esiintyvät geneettiset sairaudet ovat periytymistavaltaan resessiivisiä. Dominantisti periytyvät sairaudet ilmentyvät aina jälkipolvissa, mikäli yksilö saa dominantin alleelin. Mikäli dominantisti periytyvä ominaisuus tekee eläimen selviytymiskyvyn ympäristössä huonommaksi, valintapaine karsii usein dominantisti periytyvät sairaudet nopeasti pois. Tällöin sairautta yksilöt eivät pääse lisääntymään eikä tautialleeli yleistymään. Yhtäkkinen sairastuneiden suuri määrä vastasyntyneiden populaatiossa ei siis kieli geneettisestä ongelmasta, mikäli taustalla ei ole juurikin uuden mutaation aiheuttama dominoivasti periytyvä sairaus (katsauksessa Dittmer ja Thompson 2015). Tällöinkin olisi hyvin epätodennäköistä, että useammalla eri vanhemmalla olisi sama uusi mutaatio, elleivät kaikki affektoituneet olisi samoista vanhemmista lähtöisin.

Mikäli sairaus on autosomaalisesti resessiivisesti yksintekijäisesti periytyvä, sen laskennallinen insidenssi syntyneissä jälkeläisissä on yksi neljästä, mikäli heterotsygootti emä ja heterotsygootti isä saavat jälkeläisiä ts. molemmat vanhemmat ovat tautialleelin kantajia (katsauksessa Dittmer ja Thompson 2015). Tällöinkin koko lauman tai karjan sairastumisprosentti harvoin lähestyy 25:ä prosenttia, sillä usein tautialleeli ei ole yleistynyt populaatiossa niin paljon, että kaksi heterotsygoottia saisivat jälkeläisiä keskenään (katsauksessa Dittmer ja Thompson 2015). Usein siinä tapauksessa, että sairaus olisi resessiivisesti periytyvä, sairastuneet ovat kaikki samasta isästä polveutuvia tai sille läheistä sukua (katsauksessa Dittmer ja Thompson).

Jos sairaus on autosomaalisesti dominoivasti yksintekijäisesti periytyvä, voitaisiin odottaa, että sairaan heterotsygootin vanhemman jälkeläisistä 50% olisi

sairaita (katsauksessa Dittmer ja Thompson). Tämä ei kuitenkaan käytännössä usein toteudu, sillä monilla dominoivasti periytyvillä sairauksilla havaitaan epätäydellistä penetranssia, eli vain osittaista ilmenemistä fenotyypissä, vaikka yksilön genotyyppi olisikin sairaan (katsauksessa Dittmer ja Thompson).

F1 naaras \ F1 uros	A	a
A	AA	Aa
a	Aa	aa

Kuva 1. Kuvaaja yksinkertaisesta resessiivisestä mendeliaanisesta periytymisestä, jossa A on dominoiva alleeli ja a resessiivinen alleeli. Todennäköisyys ilmentää dominoivaa fenotyyppiä on 75%, (AA, Aa, Aa), kun taas todennäköisyys ilmentää resessiivistä fenotyyppiä (aa), eli olla sairas, on 25%.

F1 naaras \ F1 uros	A	A
A	AA	AA
a	Aa	Aa

Kuva 2. Kuvaaja yksitekijäisestä resessiivisestä mendeliaanisesta periytymisestä, jossa toinen vanhempi on heterotsygootti ja toinen on homotsygootti dominoivan alleelin A suhteen. Jälkeläisillä on tällöin 100%:n laskennallinen todennäköisyys ilmentää dominoivaa fenotyyppiä ja 0%:n laskennallinen todennäköisyys ilmentää resessiivistä fenotyyppiä.

F1 naaras \ F1 uros	a	a
A	Aa	Aa
a	aa	aa

Kuva 3. Kuvaaja yksitekijäisestä dominoivasta mendeliaanisesta periytymisestä, jossa toinen vanhempi on heterotsygootti ja toinen on homotsygootti resessiivisen alleelin a suhteen. Jälkeläisillä on tällöin 50 %:n laskennallinen todennäköisyys olla sairaita eli ilmentää dominoivaa fenotyyppiä.

Edellä olevissa taulukoissa ei huomioitu mahdollisuutta, että resessiivisen alleelin suhteen homotsygoottia sairasta vanhempaa käytettäisiin siitokseen.

Geneettiseksi epäillyn sairauden yhtäkkinen esiintyminen laumassa saattaa olla esimerkiksi seurausta uuden siitosuroksen tulosta laumaan tai uuden uroksen siemenen käytöstä siemennyksessä. Ongelmaa selvittäessä on siis tärkeää kysyä uusista ostoeläimistä. Esimerkiksi tietyissä nautaroduissa tiettyjen mutaatiogeenien yleistyminen on usein seurausta saman viallista geeniä kantavan siitosuroksen käytöstä jalostuksessa (Jubb ym. 2016).

Mikäli aiheuttajaksi epäillään geneettistä poikkeavuutta, taustalla olevaa genetiikkaa on mahdollista tutkia esimerkiksi sekvensoimalla kandidaattigenejä, SNP-tutkimuksella, genomilaajuisella assosiaatiotutkimuksella tai koko genomin sekvensoinnilla (katsauksessa Dittmer ja Thompson 2015). Kandidaattigeenin sekvensointi vaatii sen, että on tiedossa geeni, joka esimerkiksi muilla lajeilla aiheuttaa vastaavanlaista sairautta (Dattani 2009). SNP-tutkimuksessa tutkitaan yhden emäsparin muutoksen aiheuttamia polymorfismeja, jotka ovat yleisiä populaatiossa. Mikäli tietyt SNP:t yhdistetään tiettyyn fenotyyppiin, voidaan niiden ajatella periytyvän yhdessä jonkin tautialleelin kanssa, jos ne ovat tarpeeksi lähellä toisiaan.

Koska geenit ohjaavat lähestulkoon kaikkia kehon toimintoja, voivat monet kasvuhäiriöiden syyt olla pohjimmiltaan geneettisiä. Geenit voivat ohjata esimerkiksi tiettyjen reseptoreiden valmistusta solukalvoille ja näin muovata sitä, mihin viesteihin solut reagoivat. Geenit voivat myös ohjata sitä, miten eri ravintoaineet imeytyvät suolistosta, joten alun perin ravintoaineen puutoksena epäilty syy voikin paljastua oikeastaan geneettiseksi poikkeavuudeksi. Tällaisessa tapauksessa geenimutaatio estää tietyn ravintoaineen imeytymisen, vaikka itse rehussa ravintoainetta olisi runsaasti. Laumassa lyhytkasvuisuuden syyksi ei voi diagnosoida geneettistä syytä vain yhden yksilön perusteella, vaan tutkimukseen tarvitaan useita yksilöitä sekä niiden terveitä sukulaisia.

2.2.3.1 Eräitä koirien perinnöllisiä kondrodysplasioita

Kondrodysplasialla tarkoitetaan endokondraalisen eli rustonsisäisen luutumisen häiriötä, ja tästä kärsivä yksilö on epäsopeuhtainen muihin lajitovereihin verrattuna (Jubb ym. 2016). Eri roduilla tavataan erilaisia kondrodysplasioita, joiden taustalla on erilaisia geenimutaatioita, joista osa on tunnistettu ja sekvensoitu.

Alaskan malamuteilla tavataan epäsopeuhtaista lyhytjalkaista kääpiökasvuisuutta, joka on autosomaalisesti resessiivisesti periytyvää (Subden ym.

1972). Yksilöiden kasvulevyt ovat syntyessä normaaleja röntgenkuvissa sekä mikroskooppisesti, mutta luustumuutokset alkavat näkyä noin 7-10 päivän ikäisillä yksilöillä ja ovat erittäin näkyviä 3-viikkoisilla (Jubb ym. 2016). Sairailla yksilöillä radius ja ulna alkavat vääntyä ja carpukset kääntyvät lateraalisesti sekä paksuuntuvat (Jubb ym. 2016). Kasvulevyt ovat leventyneet ja epäsäännölliset ja luiden metafyysit ovat skleroottiset eli tihentyneet (Jubb ym. 2016). Endokondraalinen luutuminen on häiriintynyt kaikkialla kehossa, mutta leesioden voimakkuuden arvellaan olevan suurinta ulnan ja radiusen distaalipäissä etujalkojen suuremman painorasituksen takia (Jubb ym. 2016). Tilaan assosioituvaa geenivarianttia ei ole tähän päivään mennessä tunnistettu, ja uusien tautiin liittyvä tutkimustieto on 1980-luvulta (OMIA 2020a).

Karjalankarhukoirilla ja norjanhirvikoirilla on myös raportoitu epäsopusuhtaista lyhytjalkaista kääpiökasvuisuutta (Bingel ja Sande 1982). Näilläkin roduilla tavataan radiusen ja ulnan vääntymistä sekä lyhyitä selkänikamia (Bingel ja Sande 1982). Kasvulevyjen proliferatiivinen alue on selvästi pienentynyt (Bingel ja Sande 1982). Näillä roduilla voi nähdä rustosoluissa siniseksi värjäytyviä inkluusiokappaleita (Bingel ja Sande 1982). Kääpiökasvuisuus johtuu nonsense-mutaatiosta *ITGA10*-geenissä (integrin-alfa-10), joka johtaa ennenaikaiseen stopkodoniin ja aiheuttaa vajaan proteiinin syntymisen (Kyöstilä ym. 2013). Tätä geeniä ekspressoidaan muun muassa kondrosyyteissä, mutta sen funktio on edelleen epäselvä (Kyöstilä ym. 2013, Jubb ym. 2016).

Mäyräkoirat, corgit ja basset houndit ovat esimerkkejä kondrodystrofisesta eläimestä, joilla kääpiökasvuisuus on toivottu ominaisuus. Niillä luiden lyhyys johtuu kromosomissa 18 olevasta *Fgf4*-retrogeeni-insertiosta (Parker ym. 2009). Tämä geeni ekspressoituu putkiluiden rustoissa (Parker ym. 2009). Parkerin ym. (2009) tutkimuksessa arveltiin, että *Fgf4*:n ekspressoituminen saisi aikaan *FGFR3*-geenin liiallisen aktivaation, mikä aiheuttaisi fibroblastikasvutekijöiden reseptorien koodittamisen lisääntymisen. Tällainen mutaatio aiheuttaa ihmisillä yli 95% akondroplasioista (Parker ym. 2009).

2.2.3.2 Eräitä nautojen perinnöllisiä kondrodysplasioita

Naudoilla esiintyviä kondrodysplasioita ovat esimerkiksi bulldog-kääpiökasvuisuus, snorter-kääpiökasvuisuus ja dolikokefaalinen kääpiökasvuisuus (Dittmer ja Thompson 2015, Jubb ym. 2016). Bulldog-kääpiökasvuisuus on homotsygoottina letaali, ja

homotsygootit yksilöt abortoituvat yleensä viimeistään seitsemän kuukauden tiineyteen mennessä (Jubb ym. 2016). Mutaatiogeenin suhteen heterotsygooteista yksilöistä tulee lyhytjalkaisia, joten kyseessä on epätäydellisesti dominoiva geeni (Jubb ym. 2016). Bulldog-vasikoilla on erittäin lyhyet raajat, pieni pää ja ulostyöntyvä alaleuka, lyhyt selkä, kitalakihalkio sekä abdominaalinen tyrä (Harper ym. 1998). Luut ovat tällaisilla yksilöillä 50-70-prosenttisesti epäjärjestäytyntä rustoista kasvulevyä (Jubb ym. 2016). Kyseinen kondrodysplasia on assosioitu kahteen *aggrecan*-geenissä (*ACAN*-geeni) olevaan mutaatioon, ja markkinoilla on geenitesti kantajien etsimiseksi (Cavanagh ym. 2007, OMIA 2020b).

Snorter-kääpiökasvuisia nautaeläimiä tavattiin Hereford-rodussa Yhdysvalloissa 1940-luvulta 1960-luvulle asti, mutta tauti on nykyään harvoin tavattu muuttuneiden jalostuskäytäntöjen takia (Jubb ym. 2016). Tauti on autosomaalisesti resessiivisesti periytyvä, mutta myös heterotsygooteilla yksilöillä havaittiin pienempää kokoa (Jubb ym. 2016, OMIA 2020c). Snorter-kääpiöiden kehityshäiriöt ovat lievempiä kuin bulldog-kääpiöiden. Snorter-kääpiöillä on usein lyhyt pää ja prominentti otsa sekä ulospäin työntyvä alaleuka. Snorter-kääpiöiden hengitys on työlästä ja koväänistä, mistä niiden nimi on alun perin lähtöisin (Jubb ym. 2016). Snortereilla on myös lyhyemmät selät ja takajalat kuin muilla lajitovereilla (Jubb ym. 2016). Tällainen perinnöllisen kääpiökasvuisuuden lievempi muoto voi olla hankala erottaa ravintoaineperäisestä kääpiökasvuisuudesta kliinisesti ja histologisesti (katsauksessa Dittmer ja Thompson 2015). Tautia aiheuttavaa varianttia ei ole selvitetty toistaiseksi (OMIA 2020c), mutta toisaalta sen selvittäminen ei liene tarpeellista poikkeavien yksilöiden hävittyä lähes täydellisesti.

Dolikokefaaliset eli pitkäpäiset kääpiöt ovat hieman snortereita suurikokoisempia, mutta niillä on suurempi pää. Tautia on raportoitu esimerkiksi Anguksilla, Holsteineilla ja Simmentaleilla (Jubb ym. 2016). Sairailla yksilöillä voi olla esimerkiksi koukulla olevat raajat ja hidastunut kasvutahti (Jubb ym. 2016). Taudin syyksi on löydetty kromosomissa 6 olevan *PRKG2*-geenin nonsense-mutaatio (Koltes ym. 2009, OMIA 2020d). *PRKG2* säätelee SOX9 fosforylaatiota, ja SOX9 on tärkeä transkriptiotekijä tyypin II ja X kollageenien säätelyssä (Koltes ym. 2009). Kääpiöanguksilla todettiin Koltes ym. (2009) tutkimuksessa *COL2*- sekä *COL10*-geenin lähettiRNA:n yliekspressiota. Nämä geenit koodittavat tyypin II ja X kollageenia. Kyseisten geenien ekspressoitumismäärä ja -ajoitus ovat tärkeitä kasvulevyjen oikean

muodostumisen kannalta, ja muutos geenien toiminnassa voi häiritä rustonsisäistä luutmista (Koltes ym. 2009).

2.2.3.3 Hormonaaliset syyt

Hormonaalisilla syillä tarkoitetaan hormonin poikkeavasta pitoisuudesta johtuvaa lyhytkasvuisuutta. Tunnettuja hormonaalisia syitä ovat esimerkiksi koirilla tutkitut aivolisäkeperäinen lyhytkasvuisuus, kilpirauhasperäinen lyhytkasvuisuus sekä lisäkilpirauhasperäinen lyhytkasvuisuus. Hormonaalisia syitä on tutkittu enemmän koirilla kuin nautapopulaatioissa.

2.2.3.3.1 Aivolisäkeperäinen kääpiökasvuisuus ja kasvuhormonin puute

Aivolisäkeperäistä kääpiökasvuisuutta (pituitary dwarfism) on tutkittu jo 1950-luvulta asti, ja sen on ajateltu olevan autosomaalisesti resessiivisesti periytyvä sairaus. Muun muassa saksanpaimenkoirissa esiintyy mittasuhteiltaan normaaleita kääpiökasvuisia yksilöitä, joille jää pentukarva, ja joilla esiintyy symmetristä alopesiaa esimerkiksi perineumin, hännän, reisien ja vatsan alueella (Allan ym. 1978). Affektoituneet yksilöt saattavat olla normaalin näköisiä ensimmäisten elinviikkojen aikana, mutta poikkeavuus nähdään viimeistään 3-4-kuisella pennulla (Voorbij ja Kooistra 2009).

Kääpiökasvuisilla saksanpaimenkoirilla on myös raportoitu ongelmia pysyvien hampaiden vaihtumisessa sekä purennassa. Pysyvät hampaat jäävät joko kokonaan puhkeamatta, tai maitohampaat eivät poistu kunnolla pysyvien hampaiden jo ilmestyessä (Allan ym. 1978). Affektoituneilla yksilöillä on raportoitu myös alapurentaa australialaisessa tutkimuksessa (Allan ym. 1978).

Pieneksi jäävästä koostaan huolimatta kasvuhormonin puutoksesta kärsivät yksilöt ovat mittasuhteiltaan muita rodun edustajia vastaavia (Allan ym. 1978, Hamann ym. 1999). Kääpiökasvuisilla saksanpaimenkoirilla on pienen koon lisäksi todettu pelkopuremista sekä ei-provosoitua aggressiivisuutta mm. tutkijoita kohtaan (Allan ym. 1978). Kääpiöillä on myös raportoitu iho-ongelmia kuten pinnallista pyodermaa (Hamann ym 1999, Voorbij ja Kooistra 2009), ihon hyperpigmentaatiota sekä ihon suomaisuutta (Voorbij ja Kooistra 2009).

Allanin ym. (1978) tutkimuksessa tutkittiin yhtätoista kääpiökasvuista saksanpaimenkoiraa, iältään 1-18 kuukautta. Näiden koirien painot vaihtelivat 1,6 kilosta 13,5 kiloon. Kääpiökasvuisten saksanpaimenkoirilla havaittiin radiologisia

löydöksiä kuten luutumismuutoksia (Allan ym. 1978). Etenkin selkänikamien molemmissa päissä kasvulevyt eivät olleet sulkeutuneet normaalin kehityksen mukaisesti, ja muutoksia kasvulevyjen sulkeutumisessa havaittiin myös humeruksessa eli olkaluussa sekä femurissa eli reisiluussa. Distaalisempien luiden kasvulinjat olivat sulkeutuneet normaalisti (Allan ym. 1978). Hamannin ym. (1999) tapausselostuksen röntgentutkimuksessa ei sen sijaan havaittu radiologisia poikkeavuuksia kahdessa tutkittavassa saksanpaimenkoirassa, joiden pitkien luiden kasvulinjat olivat sulkeutuneet normaalisti. Hamannin ym. (1999) tapausselostuksessa tutkittiin kahta kääpiökasvuista saksanpaimenkoiraurasta, joista vuodenikäinen painoi 9,2 kiloa ja yhdeksän kuukauden ikäinen painoi 14 kiloa.

Aivolisäkkeen etulohko kehittyy Rathken pussista (Rathke's pouchista) alkionkehityksessä eli embryogeneesissä (Kooistra ym. 2000). Täysin kehittynyt aivolisäkkeen etulohko koostuu viidestä eri solupopulaatiosta, joista jokainen erittää tiettyä umpieritteistä rauhasta stimuloivaa hormonia (Kooistra ym. 2000). Somatotropiinia eli kasvuhormonia tuotetaan aivolisäkkeen *pars distaliksessa* eli distaalisessa osassa, joka on aivolisäkkeen suurin toiminnallinen osa (Jubb ym. 2007). *Pars distalis* koostuu hormoneja erittävistä eli endokriinisistä soluista, jotka tuottavat muiden hormonien tuotantoa stimuloivia hormoneita eli niin kutsuttuja troofisia hormoneita (Jubb ym. 2007).

Aiemmin mainituista hormoneista poikkeuksena on kuitenkin kasvuhormoni (growth hormone, GH), prolaktiini (luteotrophic hormone, LTH) ja melanosyyttejä stimuloiva hormoni (melanocyte stimulating hormone, MSH), jotka eivät vaikuta suoraan mihinkään endokriiniseen kudokseen saaden aikaan hormonieritystä (Jubb ym. 2007). Näiden hormonien tuottoa ei näin ollen rajoita normaali negatiivinen palautejärjestelmä. Negatiivisessa palautejärjestelmässä endokriinielinten hormonieritys lähettää viestin aivolisäkkeelle, ja saa aikaan siellä stimuloivan hormonin erityksen vähenemisen (Jubb ym. 2007). Kun stimuloivan hormonin pitoisuus vähenee, myös endokriinielimestä eritetään vähemmän hormonia, joten veressä ei tällöin ole liikaa hormonia palautejärjestelmän toimiessa asianmukaisesti (Jubb ym. 2007).

Vastaavasti, jos aivolisäke aistii jonkin hormonin pitoisuuden vähenemisen, stimuloivaa hormonia aletaan erittää enemmän, jolloin myös kohdekudoksessa endokriinieritys voimistuu (Jubb ym. 2007). GH:n, LTH:n ja MSH:n

negatiivinen palautejärjestelmä on riippuvainen release-inhibiting hormonista eli erityistä inhiboivasta hormonista (Jubb ym. 2007). Esimerkiksi kasvuhormonista (somatotropiini) puhuttaessa tällainen vapautumista estävä hormoni on nimeltään somatostatiini, jota eritetään haiman endokriinisaarekkeissa (Jubb ym. 2007).

Aivolisäkkeen *pars distalixen* sekretoriset eli erittävät solut jaotellaan niiden histologisen värjäytymisen mukaan eosino- eli asidofiileihin, basofiileihin ja kromofobeihin (Jubb ym. 2007). Aivolisäkkeestä tehdyissä histologisissa näytteissä värjäysaine tarttuu solujen sekretoriin granuloihin (Jubb ym. 2007). Näistä soluista asidofiiliset eli punertaviksi värjäytyvät solut ovat somatotrofeja eli kasvuhormonia erittäviä soluja (Jubb ym. 2007). Asidofiilisiin soluihin kuuluvat myös luteotrofit eli prolaktiinia erittävät solut (Jubb ym. 2007).

Somatotrofeja erittävät solut sijaitsevat yleensä *pars distalixen* dorsaaliosissa lähellä *pars intermediaa* (Jubb ym. 2007). Somatotrofit ovat pieniä, pyöreitä soluja, joiden sisällä olevat granulat värjäytyvät HE-värjäyksessä punaisiksi saaden koko soluliman näyttämään punaiselta (Jubb ym. 2007). Näiden solujen määrä korreloi usein aivolisäkkeen endokriinisen aktiivisuuden kanssa (Jubb ym. 2007). Täten solujen määrää silmämääräisesti arvioimalla histologisista näytteistä, voi myös herätä epäily hypsomatotropismista eli kasvuhormonin puutoksesta.

Aivolisäkeperäisessä kääpiökasvuudessa aivolisäke ei eritä tarpeeksi kasvuhormonia, ja sen on aiemmin ajateltu johtuvan Rathken halkion (engl. Rathke's cleft) kystisen laajentuman aiheuttamasta paineatrofiasta (Andresen ja Willeberg 1976). Kuitenkin nykytietämyksen mukaan aivolisäkkeessä esiintyvät kystat ovat usein niin pieniä, että ne eivät voisi aiheuttaa niin suurta painetta, että aivolisäke alkaisi niiden vaikutuksesta atrofioidua (Kooistra ym. 1998, Hamann ym. 1999 Voorbij ja Kooistra 2009). Kystien ajatellaankin olevan sivulöydöksiä, jotka johtuvat samasta kasvuhormonin puutetta aiheuttavasta tekijästä, sen sijaan että ne itsessään aiheuttaisivat kasvuhormonin puutoksen (Kooistra ym. 1998).

Mahdollista on, että hypofyyysi jäisi organogeneesissä alikehittyneeksi (Kooistra ym. 1998), ja solut erittäisivät toiminnallisen hormonin sijaan hydrofiilistä proteiinia, joka saisi aikaan nesteen siirtymisen aivolisäkkeeseen ja näin ollen aivolisäkkeen kystisen laajentumisen, kuten rotilla on osoitettu (Benjamin 1981, Kooistra ym. 1998). Ongelman tausta lieneekin nykytietämyksen mukaan juuri aivolisäkkeen solujen erilaistumisen puutteessa (Voorbij ym. 2011).

Aivolisäkeperäiseen kääpiökasvuisuuteen liittyy myös muiden aivolisäkkeestä erittyvien hormonien puutosta (Allan ym. 1978, Hamann ym. 1999, Kooistra ym 2000, Voorbij ym. 2014). Kääpiökasvuisten yksilöiden seerumissa on tutkimusten mukaan kasvuhormonin lisäksi myös vähemmän kilpirauhasta stimuloivaa hormonia (TSH), prolaktiinia sekä gonadotropiineita (Hamann ym. 1999, Kooistra ym 2000, Voorbij ym. 2014). Adrenokortikotrooppista hormonia (ACTH) eli lisämunuaiskuoren hormonieritystä stimuloivaa hormonia sen sijaan on raportoitu erittyvän aivolisäkkeestä myös kääpiökasvuilla koirilla normaalisti (Hamann ym. 1999, Kooistra ym. 2000).

Onkin ajateltu, että sairauden aiheuttava aivolisäkkeen kehityshäiriö estää aivolisäkkeen kantasolujen leviämisen ja laajenemisen kortikotrooppisten solujen erilaistuessa tai jo erilaistuttua (Kooistra ym. 2000, Voorbij ym. 2011). ACTH:ta erittävät solut ovat ensimmäiset aivolisäkkeen erilaistuvat solut, ja ne ovat havaittavissa jo 30:n päivän ikäisellä sikiöllä. Muita hormoneja erittävät solut taas ovat havaittavissa vasta 38. päivän ikäisellä sikiöllä, jonka aivolisäke näyttää muodoltaan jo aikuisen koiran aivolisäkkeeltä (Sasaki ja Nishioka 1998).

Andresen ja Willeberg esittivät vuonna 1976, että aivolisäkeperäinen kääpiökasvuisuus periytyisi yksitekijäisesti resessiivisesti. Periytymistä tutkittiin silloin mm. karjalankarhukoirilla ja saksanpaimenkoirilla sukupuututkimusten avulla (Andresen ja Willeberg 1976). Epäily aivolisäkeperäisen lyhytkasvuisuuden resessiivisestä periytymisestä osoittautui oikeaksi, sillä kääpiökasvuilla saksanpaimenkoirilla on löydetty mutaatio *LHX3*-geenissä, joka on assosioitu aivolisäkeperäiseen kääpiökasvuisuuteen (Voorbij ym. 2011, OMIA 2020e).

LHX3-geeni on LIM homeodomain -proteiiniryhmän DNA-transkriptiotekijöitä koodittava geeni, jolla on tärkeä rooli aivolisäkkeen kehityksessä (Sheng ym. 1996). Geeni ohjaa muun muassa aivolisäkkeen eri solulinjojen erilaistumista sekä lisääntymistä (Sheng ym. 1996). Kyseinen geeni löydettiin alun perin genome wide linkage analysis -menetelmällä eli genomilaajuisella kytkentäanalyysillä (Voorbij ym. 2011). Geenimutaatio on seitsemän emäsparin deletio geenin viidennessä intronissa, ja se estää geenin oikeanlaisen silmikoinnin (Voorbij ym. 2011). Koska myös tsekkoslovakiansusikoirilla ja saarloon susikoirilla on raportoitu samankaltaista kääpiökasvuisuutta kuin saksanpaimenkoirilla, Voorbij ym. (2014) tutkivat kääpiökasvuisia yksilöitä mahdollisen geenimutaation varalta ja

kartoittivat myös terveiden yksilöiden mahdollista kantajuutta. Saarloonsusikoirat ja tsekkoslovakiansusikoirat ovat syntyneet risteyttämällä saksanpaimenkoirista, joten oletettiin, että kääpiökasvuisuutta aiheuttava geenimuutos olisi sama kuin saksanpaimenkoirilla (Voorbij ym. 2014).

Voorbij ym. tutkimuksessa (2014) sama 7 emäsparin puutoksen mutaatio *LHX3*-geenin viidennessä intronissa löydettiin neljältä tutkitulta tsekkoslovakiansusikoiralta ja kahdelta saarloonsusikoiralta. Kaikki tutkitut koirat olivat deleetion suhteen homotsygotteja. Tsekkoslovakiansusikoirilla havaittiin 31%:n kantajuus 200:n yksilön tutkitussa populaatiossa ja saarloonsusikoirilla 21%:n kantajuus 239:ssä tutkitussa yksilössä (Voorbij ym. 2014). Kantajuus tutkituissa populaatioissa todettiin olevan niin yleistä, että jalostukseen käytettäviä yksilöitä suositeltiin seulomaan geenimutaation varalta (Voorbij ym. 2014).

Edellä mainitussa tutkimuksessa tutkituilta yksilöiltä mitattiin lisäksi kasvuhormonipitoisuuksia ja suoritettiin GHRH-stimulaatiotesti, jossa ei havaittu suurta muutosta kasvuhormonipitoisuuden nousussa (Voorbij ym. 2014). Näin varmistettiin, että kyseisten eläinten diagnoosi todella oli hyposomatotropismista eli kasvuhormonin puutteesta johtuva kääpiökasvuisuus. Niin ikään yksilöillä oli myös hyvin alhaiset TSH- ja TT4-tasot, mikä viittasi Voorbij ym. (2014) mukaan siihen, että kyseinen mutaatio *LHX3*-geenissä aiheuttaa myös kilpirauhashormonin puutosta.

2.2.3.3.2 Synnynnäinen kilpirauhasperäinen kääpiökasvuisuus

Hypotyroidismi eli kilpirauhasen vajaatoiminta tarkoittaa kilpirauhashormonien puutetta tai niiden vähäisyyttä seerumissa. Näillä kilpirauhashormoneilla tarkoitetaan tyroksiinia (T4) sekä trijodityroniinia (T3) (katsauksessa Bojanic ym. 2011).

Hypotyroidismille on monia mahdollisia taustasyitä: se voi olla joko sentraalista, eli keskushermostoperäistä, primaarista eli kilpirauhasesta itsestään johtuvaa, tai se voi johtua viasta kilpirauhashormonireseptoreissa (katsauksessa Bojanic ym. 2011).

Kilpirauhasen vajaatoiminta voi olla joko synnynnäistä tai hankittua (Voorbij ym. 2016). Tässä kappaleessa tarkastellaan kuitenkin ainoastaan synnynnäistä vajaatoimintaa.

Sentraalisesta hypotyroidismista koirilla on tavattu kilpirauhasta stimuloivan hormonin eli TSH:n puutosta (Mooney ja Anderson 1993) sekä yhdistettyä aivolisäkeperäistä vajaatoimintaa (Kooistra ym. 2000, Voorbij ja Kooistra 2009).

Mahdollisena taustasyynä sentraaliselle hypotyroidismille pidetään myös TSH-resistenssiä kudoksissa (katsauksessa Bojanic ym. 2011). Kilpirauhasesta itsestään johtuvan eli primaarisen hypotyroidismin syynä taas voi olla mm. kilpirauhasen epämuodostuma (Greco ym. 1985, Traas ym. 2008), kilpirauhashormonien synteesin häiriö (Quante ym. 2010) tai jodin puutos (katsauksessa Bojanic ym. 2011).

Kilpirauhasperäisestä kääpiökasvuisuudesta kärsivät yksilöt ovat epäsopusuhtaisesti kääpiökasvuisia (Greco ym. 1991, Voorbij ym. 2016), eikä kilpirauhasperäinen kääpiökasvuisuus ei usein ole huomattavissa syntymän yhteydessä, vaan se tulee esiin vasta myöhemmin pentueen kasvaessa (Greco ym. 1991). Esimerkiksi Grecon ym. (1991) tutkimuksessa tutkittiin kääpiökasvuisia suursnautsereita, jotka olivat heti syntymän jälkeen olleet pentueen pienimpiä, ja jäivät kasvussa jälkeen vasta 3 viikon ikäisinä. Näillä yksilöillä ruumiin epäsopusuhtaisuus tuli esiin vasta 8-viikkoisena (Greco ym. 1991).

Pennut, joilla on synnynnäinen kilpirauhasen vajaatoiminta, ovat kääpiökasvuisuuden lisäksi myös henkisesti jälkeenjääneitä. "Henkisillä" oireilla viitataan yksilöiden väsyneisyyteen ja haluttomuuteen leikkiä verrattaessa terveisiin pentuetovereihin (katsauksessa Bojanic ym. 2011). Vanhemmilla eläimillä henkiset oireet liittyvät oppimisen hidastumiseen (Mooney ja Anderson 1993). Kilpirauhasen vajaatoiminnasta kärsivillä yksilöillä esiintyy myös pentukarvan vaihtumattomuutta sekä karvan ohenemista, joka johtaa alopesiaan eli karvanlähtöön. Tämän lisäksi iho-oireisiin voi kuulua myös ihon kuivumista ja paksuuntumista (Mooney ja Anderson 1993). Koska kilpirauhashormonit vaikuttavat lähes kaikkiin elimistön tapahtumiin, voi oireiden spektri olla hyvinkin laaja, ja oireet voivat vaihdella yksilöiden välillä (katsauksessa Bojanic ym. 2011).

Epäsopusuhtaisilla kääpiökasvuisilla suursnautsereilla on raportoitu olevan suuri ja leveä kallo, lyhyt alaleuka ja lyhyet korvat, paksu ja ulostyöntyvä kieli, leveä ja lyhyt runko sekä lyhyet jalat (Greco ym. 1991). Grecon ym. (1991) tutkimuksessa olleilla kääpiöillä maitohampaiden puhkeaminen ja pysyvien hampaiden vaihtuminen oli myös viivästynyt. Kääpiökasvuisilla kääpiösnautsereilla taas on raportoitu esimerkiksi lyhyitä kauloja ja raajoja sekä poikkeavan pieniä päitä (Voorbij ym. 2016). Mooneyn ja Andersonin (1993) tapausselostuksessa synnynnäisestä hypotyroidismista kärsivällä bokserilla raportoitiin myös olevan suurentunut kieli,

neliömäinen runko, irtoamattomat maitohampaat sekä luiden kasvulinjojen hidastunut sulkeutuminen.

Epäsopusuhtaisuus johtuu luiden epifyysien epämuodostumisesta ja luutumisen viivästymisestä (katsauksessa Bojanic ym. 2011). Epifyysien kypsymisen viivästymistä nähtiin sekä putkiluissa että selkänikamissa Grecon ym. (1991) suursnautseritutkimuksessa. Luuston poikkeavuudesta voivat johtaa myöhemmin ortopedisiin ongelmiin, kuten nivelluksaatioihin (Greco ym. 1991) ja nivelrikkoon (Greco ym. 1991, Mooney ja Anderson 1993).

Quanten ym. (2010) tapausselostuksessa käsiteltiin 7 kuukauden ikäistä siamilaiskissaa, joka oli jäänyt kasvussa jälkeen ja oli noin kolmasosan muiden pentuovereiden koosta. Kasvuhormonipitoisuuksien mittaaminen kaupallisissa laboratorioissa ei selostuksen aikaan ollut mahdollista, joten kissalta mitattiin veren IGF-1-pitoisuus (insulin-like growth factor eli insuliinin kaltainen kasvutekijä), joka oli alentunut. Mahdollisia syitä alhaiselle IGF-1-pitoisuudelle olivat samanaikainen hyposomatotropismi, nuorten kissojen alhaisempi IGF-1-pitoisuus aikuisen kissan viitearvoihin verrattuna, heikentynyt maksan toiminta tai se, että hypotyroidismi voisi itsessään aiheuttaa alhaisen pitoisuuden. Quanten ym. (2010) mukaan todennäköisin syy olisi ollut viimeinen mainittu, sillä esimerkiksi ihmisillä ja koirilla hypotyroidismi vaikuttaa myös kasvuhormonin tuotantoon.

Kilpirauhasperäinen kääpiökasvuisuus voi olla joko sporadista tai perittyä (katsauksessa Bojanic ym. 2011). Greco ym. (1991) ehdottivat, että synnynnäinen hypotyroidismi olisi resessiivisesti autosomaalisesti periytyvä. Tällä hetkellä käytössä on tarkkoja diagnostisia testejä, joiden avulla voidaan päätellä, missä kohtaa hypothalamus-aivolisäke-kilpirauhasakselia vika on, mikäli eläin kärsii synnynnäisestä kilpirauhasen vajaatoiminnasta (katsauksessa Bojanic ym. 2011). Jotta voitaisiin varmistua oikeasta diagnoosista, tulee eläimellä olla tautiin sopiva historia, hypotyroidismiin liittyviä oireita sekä osoitetusti alhaiset tyroksiinipitoisuudet (katsauksessa Bojanic ym. 2011).

Hormonipitoisuuksien määrittysten luotettavuutta vähentää kuitenkin se, että testit on kehitetty, jotta voitaisiin tutkia hankittua vajaatoimintaa, eikä tutkimuksia synnynnäisestä kilpirauhasen vajaatoiminnasta ole suhteessa hormonitesteihin (katsauksessa Bojanic ym. 2011). Bojanic ym. (2011) katsauksessa suositeltiin

tekemään hormonimittauksia niin, että kontrollina on terve pentuetoveri, jonka tuloksiin pitoisuuksia voidaan verrata.

Kilpirauhasen vajaatoimintaa on hoidettu muun muassa levotyroksiinilääkityksellä (Greco ym. 1991) sekä natriumtyroksiinilla (Mooney ja Anderson 1993). Levotyroksiinilääkityksen tehon on raportoitu olevan kohtalaisen hyvä, ja lääkityt yksilöt voivat kasvaa rodunomaisiin mittoihin (Greco ym. 1991). Myös natriumtyroksiinilla hoidetun bokserin oireet kohenivat ja kasvulinjat sulkeutuivat, ja hoitotulos säilyi vielä 18 kuukaudenkin kuluttua diagnoosista (Mooney ja Anderson 1993).

2.2.3.3.3 Lisäkilpirauhasperäinen lyhytkasvuisuus

Hyperparatyroidismilla tarkoitetaan tilaa, jossa lisäkilpirauhashormonin tuotanto on kehon tarpeisiin nähden liiallista (Jubb ym. 2016). Primäärisessä hyperparatyroidismissa lisäkilpirauhanen itsessään erittää lisääntyntä määrää parathormonia (Jubb ym. 2016). Tällainen hyperparatyroidismi voi olla seurausta joko lisäkilpirauhasen adenoomasta tai karsinoomasta, tai periytyvästä lisäkilpirauhasen hyperplasiasta, jossa lisäkilpirauhanen on diffuusisti suurentunut ja se erittää suuria määriä parathormonia, mikä saa aikaan luun resorption ja jatkuvan hyperkalsemian sekä hypofosfatemian (Schaefer ja Goldstein 2009, Jubb ym. 2016). Parathormoni edistää fosforin poistumista kehosta virtsan mukana (Jubb ym. 2016).

Esimerkiksi saksanpaimenkoirilla tavataan periytyvää hyperparatyroidismia, ja se voi aiheuttaa sairailta yksilöillä fibroottista osteodystrofiaa (Jubb ym. 2016). Perinnöllisestä hyperparatyroidismista kärsivillä saksanpaimenkoirapennuilla luustomuutokset ovat usein vakavampia kuin sellaisilla yksilöillä, joilla lisäkilpirauhasen liikatoiminta on lisäkilpirauhasen adenoomasta johtuvaa (Jubb ym. 2016). Familiaalista primääristä hyperparatyroidismia esiintyy myös keeshondeilla (Jubb ym. 2016). Keeshondeilla on löydetty primääristä hyperparatyroidismia aiheuttava yksitekijäisesti autosomaalisesti dominoivasti periytyvä tautialleeli (Schaefer ja Goldstein 2009), mutta tautialleelia ei ole julkaistu toistaiseksi (OMIA 2020f). Keeshondeja voidaan kuitenkin geenitestata toisen geenin suhteen, joka assosioituu voimakkaasti Schaeferin ja Goldsteinin (2009) mukaan primääriseen hyperparatyroidismiin. Koirilla ei ole löydetty samoja mutaatiogenejä, jotka ihmisillä johtavat primääriseen hyperparatyroidismiin (Jubb ym. 2016). Karjalan

karhukoirilla on kuvattu geneettistä hypofosfatemiaa ja luuston kasvuhäiriöitä (Kyöstilä ym. 2019). Tautia aiheuttaa resessiivinen missense-mutaatio *ALPL*-geenissä, joka koodittaa alkaalista fosfataasia (Kyöstilä ym. 2019).

Lisäkilpirauhasen liikatoiminta voi olla myös hankittua, jolloin se johtuu liian vähäisestä fosforinsaannista (Jubb ym. 2016). Liian vähäinen fosforinsaanti johtaa hypofosfatemiaan ja hypokalsemiaan, mikä puolestaan saa aikaan lisääntyneen parathormonin erityksen (Jubb ym. 2016). Hypofosfatemiaa pidetään yhden riisitaudin muodon syynä, mutta tarkka taudinaiheutusmekanismi ei ole toistaiseksi tiedossa (Jubb ym. 2016). Hypofosfatemiasta kärsivillä potilailla luun mineralisaatio on hidastunutta, ja taustasyyn epäillään olevan riittämätön ekstrasellulaarinen fosforikonsentraatio hydroksiapatiitin muodostamiseksi (Jubb ym. 2016). Hypofosfatemiasta kärsivän eläimen kasvulevyt paksuuntuvat segmentaalisesti, minkä arvellaan johtuvan siitä, että fosforin riittämätön saanti estää hypertrofisten kondrosyyttien normaalia apoptoosia (Jubb ym. 2016). Nautaeläimet ovat herkempiä saamaan hypofosfatemiasta johtuvan riisitaudin kuin lampaat, ja tauti on yleisempi alueilla, joissa laitumissa on vähemmän fosforia (Jubb ym. 2016). Hankitussa taudissa vasikat ovat normaaleja synnyttyään, mutta jäävät pian kasvussa jälkeen (Jubb ym. 2016).

Lyhytkasvuiset supikoirat

3. Aineisto ja menetelmät

3.1 Ongelman kuvaus

Kääpiökasvuiset suomensupit ovat turkistiloilla kohtalaisen uusi ongelma, joista ei ole aiempaa kuvattua tietoa kirjallisuudessa. Kääpiökasvuisia supikoiria ei ole kuvattu esiintyvän myöskään luonnossa. Tilatasolla tuottajat kertovat kääpiökasvuisten supien erottuvan muusta pentueesta yleensä noin 1-2 kuukauden kuluttua pentueen syntymästä, sillä ne jäävät kasvussa huomattavasti sisaruksiaan pienemmiksi ja heikommiksi.

Kääpiökasvuiset supit voivat olla vetäytyviä laumassa, ja ihmistä kohtaan käytöksen vaihtelevuutta aggressiivisesta luottavaiseen on kerrottu esiintyvän. Lauman sisällä erällä lyhytkasvuisilla supeilla on kerrottu olevan myös aggressiivista suhtautumista lajitovereihin. Lyhytkasvuiseksi jäävät supit eivät kasvata peitinkarvaa pentukarvan päälle normaalisti. Kääpiösupien karva jää ohueksi pohjavillamaiseksi karvaksi, kun muut ikätoverit kasvattavat tiheän peitinkarvallisen turkin. Kääpiösupeilla on raportoitu harvaa karvaa erityisesti mahan ja kaulan alueella. Tilalla yhteen

pentueeseen syntyy yleensä yhdestä kolmeen kääpiökasvuista supia, ja tavallinen pentuekoko on kuudesta kahteentoista pentua. Suurin osa turkistilalla vuoden aikana syntyvistä pentueista on ilmiasultaan normaaleita.

Tutkitulla tilalla kääpiökasvuiset pennut olivat ihmisen lähestyessä sisaruksistaan vetäytyviä ja erottuivat selvästi joukosta ulkomuotonsa perusteella. Pentujen koko oli sisaruksiin verrattuna pienempi ja niiden karvapeite harvempaa ja villamaista. Kääpiökasvuilla pennuilla ei ollut ollenkaan paksua peitinkarvaa, joka niiden sisaruksilla ja normaalikasvuisella verrokkipennulla oli. Yhdellä kääpiökasvuisella pennulla nähtiin myös silmien painumista kuopalle. Kääpiökasvuiset suomensupit vastasivat silmämääräisesti mittasuhteiltaan normaalia lajin yksilöä. Kääpiösupit voivat olla joko uroksia tai naaraita.

Koeosuudessa tutkittiin kolmea samalta tilalta olevaa kääpiökasvuista suomensupipentua sekä verrokkina yhtä normaalikasvuista suomensupipentua, joka oli syntynyt toisella turkistilalla. Sairaat supit kerättiin tilalta, jossa oli esiintynyt parin vuoden ajan kääpiösupeja, ja vuoden 2017 kesän pentutuloksesta tilan tuottajan arvion mukaan noin 20 % oli ollut kääpiösupeja. Tilan tuottajan mukaan kääpiösupien määrä oli lisääntynyt niiden parin vuoden esiintymisen aikana. Kaikki pennut olivat eri emistä, syntyneet viikon sisällä toisistaan ja olivat 10-12 viikon ikäisiä. Kääpiökokoisten pentujen paino vaihteli 0,9 kg:sta 2,4 kg:aan. Normaalikasvuisen pennun paino oli 6,5 kg. Normaali verrokki haettiin toiselta tilalta, jotta voitiin varmistua siitä, että se ei olisi esimerkiksi mahdollisen tautialleelin kantaja, ja että mahdolliset tilan sisäiset tekijät, kuten rehu ja mahdolliset patogeenit eivät olisi vaikuttaneet siihen.

3.2 Verinäytteet ja lopetus

Pennut rauhoitettiin medetomidinilla, ja jokaiselta otettiin verta näytteeksi kolmeen seerumiputkeen ja kahteen EDTA-putkeen. Pennut lopetettiin heti verinäytteen ottamisen jälkeen pentobarbitaalilla ja T61:llä. Supien lopettaminen ja tutkiminen ruumiinavauksessa on diagnostinen taudinselvitysprosessi myös muiden tautien selvityksen kohdalla. Pentujen seerumit pakastettiin -20°C:ssa ja lähetettiin Saksaan Idexxin kaupalliseen laboratorioon hormonimäärityksiin. Seerumeista mitattiin T4- eli tyroksiinipitoisuus, TSH-pitoisuus eli lisäkilpirauhasta stimuloivan hormonin pitoisuus ja IGF-1-pitoisuus eli somatomeidiini C:n pitoisuus. Hormonimääritykset tehtiin käyttäen koirien hormonimäärityksissä käytettäviä asetuksia ja viitearvoja.

Tyroksiinipitoisuus kertoo eläimen kilpirauhasen toiminnasta ja TSH:lla selvitetään sekä aivolisäkkeen että kilpirauhasen toimintaa. Mikäli eläimen tyroksiinipitoisuus veressä on hyvin alhainen, mutta TSH-pitoisuus erittäin korkea, toimii aivolisäke normaalisti, sillä TSH-pitoisuus nousee negatiivisen palautevaikutuksen takia, ja sillä yritetään stimuloida kilpirauhasta tuottamaan tyroksiinia, jotta sen pitoisuus nousisi normaalille tasolle. Jos molemmat ovat alhaiset, on vika luultavimmin aivolisäkkeessä.

IGF-1-pitoisuus eli somatomeidiini C:n pitoisuus mitattiin kasvuhormonivasteen selvittämiseksi. Tarjolla ei ole toistaiseksi kaupallisia kasvuhormonipitoisuuden mittauksia. IGF-1-hormoni simuloi tutkimuksessa kasvuhormonin vaikutusta, sillä kasvuhormonin vaikutuksesta kohdesolut alkavat erittää IGF-1:ä, eli kyseessä on epäsuora tapa mitata kasvuhormonia.

Verinäytteet tutkittiin lisäksi PCR-menetelmällä RAMD-viruksen varalta ja seerumi RAMDV-vasta-aineiden varalta Helsingin yliopistossa. Parvovirus tutkittiin PCR-menetelmällä silloisessa Elintarviketurvallisuusvirastossa (nyk. Ruokavirasto).

3.3 Röntgentutkimus

Kaikki pennut röntgenkuvattiin lopetuksen jälkeisenä päivänä. Röntgenkuvat otettiin laterolateraalisuunnassa eläimen ollessa oikealla kyljellään. Kuvat otettiin *in toto* eli niin, että yhdessä kuvassa näkyy koko pentu laterolateraalisuunnassa. Laterolateraalikuvien lisäksi otettiin myös ventrodorsaalikuvat koko eläimestä.

3.4 Ruumiinavaus

Pennuille tehtiin ruumiinavaus, jossa tutkittiin makroskooppisesti iho ja karva, vatsaontelon, rintaontelon ja lantio-ontelon elimet, aivot sekä nivelet. Histologisia näytteitä otettiin aivoista, aivolisäkkeestä, keuhkoista, sydäimestä, maksasta, pernasta, mahalaukusta, suolistosta, munuaisista ja virtsarakosta. Ruumiinavauksen yhteydessä pennuista pakastettiin myös pala sydäntä, keuhkoa, pernaa, maksaa ja munuaista mahdollisia mikrobiologisia määrittämiä varten.

3.5 Histopatologinen tutkimus

Histologisista näytteistä leikattiin kasetille valettavat palat. Kudosnäytteet (1x1x1cm) fiksoitiin 10% formaliinissa vähintään 24 tunnin ajan, valettiin parafiiniin ja leikattiin 4 µm leikkeiksi. Kaikki näytteet värjättiin hematoksyliini-eosiini (H&E) värjäyksellä.

4. Tulokset

4.1 Hormonaaliset mittaukset ja virologiset määritykset

	Sukupuoli	Paino	IGF-1 ng/ml	T4 nmol/l	TSH Ng/ml
Terve kontrolli	Uros	6.5 kg	>1000	34,7	<0,030
Kääpiö 1	Uros	2.4 kg	810	34,7	0,047
Kääpiö 2	Naaras	1.9 kg	515	21,9	<0,030
Kääpiö 3	Uros	0.9kg	168	15,4	<0,030

Taulukko 1. Taulukossa on esitetty kaupallisessa Idexx-laboratoriossa tutkitut hormonimääritysten tulokset eläinkohtaisesti. Pystyakselilla kuvattuna eläin ja vaaka-akselilla mitatut hormonipitoisuudet. Taulukosta nähdään, että somatomeidiini C:n pitoisuus on pienempi kääpiösupeilla. Kahdella pienimmällä supilla myös kilpirauhashormonipitoisuudet ovat merkittävästi pienemmät kuin terveellä yksilöllä ja suurimmalla kääpiöllä.

Virologisissa tutkimuksissa ei todettu vasta-aineita RAMD-virusta vastaan eikä itse virusta PCR-tutkimuksella. Parvovirusta ei myöskään todettu.

4.2 Röntgentutkimus

Röntgenkuvien tulkinnassa kiinnitettiin erityistä huomiota muun muassa hampaisiin ja purentaan sekä putkiluiden ja selkänikamien kasvulevyihin.

Kahdella kääpiöpennuista (P1 ja P3) havaittiin alapurenta, pienemmällä pennuista erityisen voimakkaana. Terveellä pennulla ei ollut alapurentaa. Terveen pennun kallonmuoto oli myös litteämpi ja takaraivoluun uloke (*protuberantia occipitalis externa*) oli huomattavasti prominentimpi, kun taas kääpiöpentujen kallon muoto oli päälakiluun (*os parietale*) kohdalta huomattavasti pyöreämpi ja takaraivoluun uloke (*protuberantia occipitalis externa*) lähes olematon.

Kaikkien kääpiökasvuisten pentujen putkiluiden kasvulinjat olivat auki eli ne näkyivät kuvissa tummina röntgenharvoina kohtina. Normaalikasvuisellakin pennulla putkiluiden kasvulinjat olivat auki osittain, mutta luutumisen ja kasvulinjojen

sulkeutuminen oli pidemmällä kuin kääpiöpennoilla. Tämä näkyy kapeampana röntgenharvana kohtana. Esimerkiksi metakarpaaliluiden eli kämmenluiden kasvulinjat olivat sulkeutuneet jo pidemmän matkan ja luut olivat pidempiä ja ohuempia sekä röntgentiiviimpiä kuin kääpiöillä. Myös etujalkojen ja takajalkojen putkiluiden kasvulinjat olivat lähes sulkeutuneet terveellä kontrollipennolla, kun kääpiöpennoilla kasvulinjat olivat edelleen auki. Kaikilla kääpiöpennoilla selkänikamien päätylevyt olivat silmin havaittavasti vielä auki, kun taas terveellä kontrollilla nikamien kasvulevyä oli enää ohuempi linja auki.

Kääpiöpenno 1 havaittiin ulnan eli kyynärluun käyryyttä molemmissa etujaloissa. Kääpiöpenno 3 havaittiin oikealla puolella murtuma kolmessa kylkiluussa murtuma ja luun diafyysin eli keskikohdan kallusmuodostus murtumien kohdalla. Murtuneet kylkiluut olivat kymmenes, yhdestoista ja kolmastoista kylkiluu.

4.3 Ruumiinavauksen makroskooppiset löydökset

Ruumiinavauksessa ei havaittu merkittäviä patologisia löydöksiä elimissä millään eläimistä. Kääpiöpentujen karvapeite oli kauttaaltaan merkittävästi harvempaa kuin verrokipennolla. Kääpiöpennoilla ei ollut havaittavissa peitinkarvallisia kohtia turkissa. Pienimmällä kääpiösupikoiralla oli lievää vaaleutta maksassa ja haimaa oli hankala erottaa vatsapaidasta. Kyseinen pentu oli huomattavasti muita pentuja vaaleampi. Kaikilla tutkittavilla supeilla sydän oli löystyneen tuntuinen ja sen sisältö oli vahamaista.

4.4 Histopatologisen tutkimuksen löydökset

Tutkituista histologisista näytteistä ei löydetty merkittäviä histopatologisia muutoksia. Maksanäytteissä havaittiin ekstamedullaarista hematopoiesia eli luuytimen ulkopuolista verisolutuotantoa enemmän kääpiöillä kuin verrokipennolla. Kääpiöpennoilla oli myös silmämääräisesti vähemmän asidofilisiä eli somatotrofisia soluja aivolisäkkeessä.

5. Pohdinta

Tässä lisenasiaatintutkielmassa on kuvattu ensimmäistä kertaa suomensupeilla esiintyvä kääpiökasvuisuus. Vastaavasa ilmiötä ei ole aiemmin kuvattu supikoiralla, joten kyseessä on merkittävä uusi löydös.

Hormonimääritysten tuloksista havaitaan kääpiökasvuisten supien hormonaalinen epäsuhta verrattuna kontrollipentuuin. Tulososion taulukossa on esitetty hormonaalisen mittauksen tulokset, joissa merkittävin löydös oli somatomeidiini C:n eli IGF-1:n alhainen pitoisuus, joka assosioituu pennun pienikasvuisuuden kanssa. Hormonipitoisuuksista nähdään, että pentujen seerumin IGF-1:n pitoisuus oli sitä suurempi, mitä suurempi pentu oli. IGF-1:n vähäinen määrä pienemmilla pennuilla voi olla seurausta esimerkiksi kasvuhormonin alhaisesta pitoisuudesta veressä, sillä IGF-1:ä eritetään soluista vasteena kasvuhormonille. Kasvuhormonin vähäisyys voi johtua esimerkiksi aivolisäkkeen kehityshäiriöstä, kuten kirjallisuuskatsauksessa esitettiin.

Kuitenkin, koska emme pysty mittaamaan kasvuhormonipitoisuutta suoraan, on mahdotonta sanoa, onko IGF-1:n alhainen pitoisuus seurausta alhaisesta kasvuhormonipitoisuudesta, vai kudosten reagoimattomuudesta kasvuhormoniin, minkä takia IGF-1:n tuotanto olisi puutteellista. Tällöin ongelma voi olla myös reseptoritasolla, jolloin kasvuhormonin tuotto olisi normaalia, mutta se ei saisi aikaan vaikutusta solussa, koska reseptori tai sen toiminta olisi viallinen. Mahdollista on myös ongelma IGF-1:n tuotannossa. Se, mille kohtaa tällä akselilla vika sijoittuu, vaatii jatkotutkimusta.

Myös tyroksiinin pitoisuus veressä assosioituu pennun pienen koon kanssa. Pienemmilla kääpiösupeilla oli pienempi tyroksiinipitoisuus veressä. Suurimman kääpiöpennun tyroksiinipitoisuus oli kuitenkin saman kuin terveen kontrollipennun. Tyroksiinin alhainen määrä voi johtua kilpirauhasen toiminnan häiriöstä, puutteellisesta TSH-erityksestä aivolisäkkeestä tai puutteellisesta TRH-erityksestä hypotalamuksesta, kuten kirjallisuuskatsauksessa esitettiin. Koska makroskooppisesti tai histologisesti ei havaittu poikkeavuuksia kilpirauhasissa, on epätodennäköistä, että tyroksiinipitoisuuden alhaisuus johtuisi ongelmasta itse kilpirauhasessa.

TSH-pitoisuus oli kolmella pennulla alle mittauksen tarkkuusrajan, ja ainoastaan suurimmalla kääpiösupilla TSH-pitoisuus oli yli sen. Koska tulokset ovat lähes kaikilla tutkituilla pennuilla alle tarkkuusrajan, tuloksia ei voida tulkita

luotettavasti, sillä niiden suhdetta toisiinsa ei tiedetä, ja myös kontrollipennun tulos oli alle tarkkuusrajan. Mikäli kuitenkin kääpiöpennuilla TSH-pitoisuus olisi alhainen suhteessa verrokkipentuun, viittaisi se sentraaliseen hypotyroidismiin, yhdistettynä tietoon alhaisesta tyroksiinipitoisuudesta. Terveestä aivolisäkkeestä tulisi erittyä lisääntyneesti TSH:ta negatiivisen palautesäätelyn vaikutuksesta silloin, kun tyroksiinipitoisuudet ovat alentuneet. Kuten kuitenkin aiemmin todettiin, TSH-pitoisuutta ei voida tulkita tässä tutkimuksessa sen ollessa alle tarkkuusrajan lähes kaikilla pennuilla. Lisäksi kilpirauhashormonipitoisuuksien tulkinnassa tulee olla varovainen, sillä mittaaminen kertoo hormonin pitoisuuden vain tietyllä hetkellä, ja hormoneja erittyy sykkähdyksittäin, joten pitoisuus voi vaihdella hetkittäin.

Hormonimääritykset tehtiin Idexxin kaupallisessa laboratoriossa, joten laboratorion käytäntöjä ja työtarkkuutta voidaan pitää luotettavina. Käytetyt testit olivat kuitenkin koirille suunniteltuja, joten niiden toimimisesta ja tarkkuudesta eri lajilla ei ole varmuutta. Supikoirat kuuluvat samaan heimoon muiden koiraeläinten kanssa, joten hormonimittauksien luotettavuutta voidaan pitää kuitenkin riittävänä vertaillessa supien hormonimääritysten tuloksia toisiinsa. Tulkintaa vaikeuttaa hieman se, että IGF-1:n kohdalla testin tarkkuus rajoittuu tuhanteen nanogrammaan millilitrassa, joten kaikki 1000 ng/ml ylittävät tulokset on ilmoitettu >1000 ng/ml. Tämä hankaloittaa tulosten vertailua kääpiösupien ja verrokkipennun välillä, sillä tulosten perusteella ei voida sanoa, onko kontrollisupin IGF-1-pitoisuus esimerkiksi kymmen- tai satakertaisesti suurempi kuin 1000 ng/ml, vai onko se vain hieman yli 1000 ng/ml, jolloin se olisi oikeastaan melko lähellä kääpiösupien pitoisuuksia. Esimerkiksi Eigenmannin ym. (1984) tutkimuksessa kääpiösupikoirilla on mitattu n. 11 ng/ml keskimääräisiä IGF-1-pitoisuuksia, kun taas normaaleilla verrokkipennuilla keskimääräinen IGF-1-pitoisuus on ollut n. 350 ng/ml, eli ero pitoisuuksien välillä on ollut merkittävä.

Pennuilla havaittiin merkittäviä luustomuutoksia. Röntgenkuvissa havaittiin muutoksia erityisesti kasvulevyjen puutteellisena sulkeutumisena sekä luiden lyhytenä sekä luiden tiiviyden vähäisyytenä. Kasvulevyjen puutteellista sulkeutumista havaittiin mm. metakarpaali- ja metatarsaaliluissa, raajojen putkiluissa sekä selkänikamissa. Myös luutumiskeskusten viivästynyttä luutumista havaittiin tibian kranioproksimaaliosassa kääpiösupeilla. Yhdellä kääpiöpennuista havaittiin myös luunmurtumia kylkiluissa 10, 11 ja 13. Murtumien ympärillä olevan kallusmuodostuksen takia kylkiluumurtumien voidaan todeta olevan vanhoja, eikä

esimerkiksi kuljetuksessa syntyneitä. Kylkiluiden murtumat voivat olla syytä esimerkiksi siitä, että pentu on jäänyt sisarustensa jalkoihin ja kiusaamaksi. Taustalla voi olla myös luun patologista haurautta.

Myös kallon kehitys oli poikkeavaa kääpiöpennoilla verrokkipenttuun verrattuna. Kallon normaalit rakenteet, kuten *protuberantia occipitalis externa*, eivät olleet kehittyneet kääpiöpennoilla, kun kontrollipennulla ne olivat havaittavissa. Lisäksi kontrollipennun kallon harjannerakenteet näkyvät röntgenkuvissa korostuneemmin kuin kääpiöpennoilla. Röntgenlöydösten perusteella jatkotutkimuksissa on aiheellista tutkia myös putkiluiden ja selkänikamien histologiaa. Etenkin kasvulevyihin tulisi kiinnittää huomiota.

Ruumiinavauksessa ei havaittu merkittäviä makroskooppisia poikkeavuuksia yksilöiden elinten välillä. Pienimmällä kääpiöpennoilla havaitun kalpeuden ajateltiin johtuvan siitä, että siitä otettiin suhteessa enemmän verta näytteeksi kuin muista yksilöistä, sillä näytemäärä kaikista supeista oli vakio. Supien sydämien löysyyden ajateltiin johtuvan siitä, että verinäytteet otettiin sydänpunktaatilla. Eläimet myös lopetettiin suoraan sydämeen, mikä on oletettavasti saanut aikaan sydämen sisällön vahamaisuuden. Eläinten aivolisäkkeet olivat silmämääräisesti normaalin näköiset, eikä niissä ollut näkyvissä esimerkiksi selkeitä kystamuutoksia.

Histologisessa tutkimuksessa maksassa havaittu ekstramedullaarinen hematopoiesi voi johtua joko pentujen nuoresta iästä tai anemiasta eli punasolujen vähydestä. Kuitenkaan kontrollipennulla ei nähty ekstramedullaarista hematopoiesia, minkä takia nuorta ikää ei yksinään voida pitää todennäköisenä syynä sille. Jatkotutkimuksissa pennoilta tulisi mitata myös hematologisia arvoja, kuten pieni verenkuvaa tai täydellinen verenkuvaa. Samoin luuytimen histologinen tutkimus täydentäisi differentiaalidiagnostiikkaa ekstramedullaarisen hematopoiesin osalta, mikäli kääpiöpennot kärsisivät esimerkiksi nonregeneratiivisesta anemiasta, jossa verisolujen tuotto on puuttellista. Histologisessa tutkimuksessa nähtiin viitteitä kääpiökasvuisten supikoirien aivolisäkkeissä asidofiilisten solujen vähemmästä määrästä verrattuna terveeseen kontrolliin. Aivolisäkkeen asidofiilisten solujen vähyys voi aiheuttaa alentunutta kasvuhormonipitoisuutta, mikä voisi korreloida mitattujen IGF-1-pitoisuuksien alhaisuuteen. Jatkotutkimuksissa asidofiilisten solujen laskenta ja prosentuaalisen osuuden määrittäminen toisi tarkkuutta tulkintaan.

Tulosten perusteella tutkimuksen päälöydöksiä voidaan pitää kääpiökasvuisten yksilöiden IGF-1- ja tyroksiinipitoisuuden alhaisuutta sekä luuston röntgenlöydöksiä. Näiden päälöydösten perusteella tutkimuksen jatkaminen ja laajentaminen luiden ja luuytimen histologiaan sekä verenkuvan ja esimerkiksi veren kalsium- ja fosforipitoisuuden tutkimiseen on aiheellista.

Kun pohditaan mahdollisia taustatekijöitä supien kääpiökasvuisuudelle, voidaan käydä läpi kirjallisuuskatsauksessa mainittuja pääaiheuttajaryhmiä. Supikoirien kohdalla tutkimustietoa lyhytkasvuisuudesta ei juuri ole, ja joidenkin mahdollisten kasvuhäiriöiden aiheuttajaryhmien kohdalla tutkimustietoa ei ole ollenkaan. Supikoirilla ei ole toistaiseksi raportoitu esimerkiksi ravintoainepuutoksista johtuvaa lyhytkasvuisuutta, ja esimerkiksi mangaanin ja sinkin puutosta ei ole kuvattu koiraeläimillä ollenkaan. Ravintoaineen puutoksista vain D-vitamiinin puutosta on kuvattu myös koiraeläimillä, ja sekin on erittäin harvinainen ja vähän tutkittu. Tutkimustietoa puutostiloista koiraeläimillä on ylipäätään varsin vähän verrattuna tutkimustiedon laajuuteen esimerkiksi nautaeläimillä.

Nutritionaalisia syitä kääpiökasvuisuuden taustalla voidaan pitää epätodennäköisenä aiheuttajana kuvaamassamme taudissa. Tarhaolosuhteissa supit saavat usein kaupallista tasapainotettua rehua, jossa kivennäisiä ja vitamiineja on lisätty rehuun ravintosuosittelun mukaan. Myös tutkimallamme supeille syötettiin kaupallista rehua, jota syötettiin myös muilla lähiympäristön tiloilla eläimille. Näillä muilla tiloilla ei oltu havaittu kuvaamaamme ongelmaa. Toki muillakin tiloilla esiintyy kasvusta jälkeen jääviä pentuja, mutta mikäli määrä ei ole poikkeavan suuri, ei tuottaja välttämättä kiinnitä yksittäisen pennun pieneen kokoon huomiota. Näihin kasvusta jälkeen jääneisiin yksittäisiin pentuihin suhtaudutaan usein kuten räpäleporsaisiin, jotka jäävät vaihtelevista syistä pahan pohjimmaiseksi ja sen takia muita pienemmiksi.

Supeilla myös lisääntymissyklin samanaikaisuudesta johtuen kaikkiin tiineyksiin vaikuttaisi samat tekijät esimerkiksi ruokinnassa. Kuten kirjallisuuskatsauksessa käsiteltiin, supit tiineytetään samaan aikaan kerran vuodessa, jolloin tiineydet ja näin ollen myös sikiöiden organogeneesi ajoittuvat lähestulkoon samaan aikaikkunaan. Tällöin ravintoainepuutoksen vaikutuksia nähtäisiin suuremmalla osalla pentueita sekä pentuja. Sairausinsidenssi olisi siis paljon suurempi kuin kuvatussa ongelmassa. Supien lisääntymissykli eroaa siis huomattavasti esimerkiksi nautojen syklistä, sillä nautoilla kiimakierto kestää vain kolme viikkoa, joten tiinehtyminen voi

ajoittua mihin tahansa vaiheeseen vuotta, ja karjassa on tiineyksiä vuoden ympäri. Tällöin ravintoainepuutoksien takia affektoituneita jälkeläisiä syntyy luonnollisesti vain esimerkiksi tiettyyn aikaan vuodesta.

Myöskään teratogeenisiä viruksia ei voida pitää todennäköisenä aiheuttajaryhmänä kuvatuilla kääpiösupeilla. Supikoirilla ei ole toistaiseksi raportoitu esiintyvän teratogeenisiä viruksia, ja kirjallisuuskatsauksessa käsitelty kasvun jälkeen jäämistä aiheuttava amdoparvovirus tutkittiin tutkimuspennuilta sekä PCR-tutkimuksella että ELISA-tutkimuksella. Tulokset olivat negatiivisia molemmissa, eli supeilla ei ollut virusta veressään eivätkä ne olleet kohdanneet taudinaiheuttajaa, sillä verestä ei löydetty myöskään vasta-aineita sille. Supikoirien amdoparvoviruksen ei ole raportoitu olevan teratogeeninen, mutta koska se muistuttaa geneettisesti hyvin läheisesti minkeille Aleutian tautia aiheuttavaa AMD-virusta, joka voi aiheuttaa synnynnäisiä epämuodostumia, ei ole täysin mahdotonta, etteikö se voisi olla teratogeeninen infektoidessaan emän kriittisessä vaiheessa organogeneesiä.

Teratogeenisten virusten voidaan olettaa aiheuttavan muutoksia useammalle pentueen pennulle, mutta infektiokyvyn luonteessa voi olla poikkeavuuksia. Esimerkiksi lampaiden kohdalla *Schmallenberg*-virus voi infektoida vain osan karitsoista loppujen ollessa ilmiänsuhtaan täysin normaaleita. Myös kuvatussa taudissa siis vain osan pentujen infektoituminen ei olisi poissuljettua. Kuitenkin teratogeenisen viruksen infektoidessa emiä ja aiheuttaessa epämuodostumia jälkeläisissä tauti on yleensä laajemmalle levinnyt kuin vain yhdelle tilalle. Esimerkiksi *Schmallenberg*-virus on polttiaisten levittämä, ja taudinpurkauksia esiintyy näin ollen laajalti tiloilla sillä alueella ja ajanjaksolla, jolla polttiaiset ovat aktiivisia. Ainoastaan yhden tilan raportoimana, etenkin mikäli tiloja on useita pienellä alueella, virustauti on epätodennäköinen syy aiheuttamaan lyhytkasvuisuutta jälkeläisille. Virukset voivat levitä herkästi myös esimerkiksi rehurekkojen ja vierailijoiden mukana, joten tartunnallinen tauti siirtyy äkkiä tilalta toiselle, eikä ongelma pysyisi silloin vain yhdellä tilalla. Tämän takia teratogeenisen viruksen aiheuttamaa kääpiökasvuisuutta voidaan pitää varsin epätodennäköisenä aiheuttajana tässä tautitapauksessa.

Yleisimmistä pääaiheuttajista geneettinen ongelma on todennäköisin kuvatussa taudissa. Turkistiloilla geneettinen materiaali on usein rajallista, mikäli tilalle ei tule uusia ostoeläimiä, ja jalostukseen käytetään usein samoja siitosuroksia. Tällöin esimerkiksi peittyvästi periytyvät tautialleelit pääsevät yleistymään, kun ne voivat

siirtyä sukupolvelta toiselle ilmentymättä. Kun tautialleeli alkaa yleistyä populaatiossa, homotsygotia sen suhteen tulee todennäköisemmäksi. Tällöin tautitapauksia voi alkaa ryvästyä tilalla yhtäkkiä enemmän. Koska peittyvästi periytyvät taudit ilmenevät vain homotsygooteilla, kahden kantajan jälkeläisistä noin neljäsosa on sairaita. Koska kantajat eivät ilmennä tautia, ei kantajan ulkoasusta yksistään voi päätellä, onko eläin kantaja vai ei.

Kuvaamassamme taudissa pentueeseen syntyy yhdestä kolmeen kääpiökasvuista pentua, jotka ovat muista selkeästi poikkeavia, ja selvää liukumaa muiden yksilöiden fenotyypeissä ei ole havaittavissa. Muut pennut ovat lähes identtisiä ilmiänsuhtaan toistensa kanssa, kun joukossa on yhdestä muutamaan poikkeavaa yksilöä. Poikkeavia yksilöitä oli tilalla useammassa pentueessa ja niitä on ilmestynyt useamman sukupolven aikana. Tuottaja oli tutkimusta seuraavien vuosien aikana karsinut siitoseläimistä jalostustoiminnassaan sairaita, sairaiden emät ja muun pentueen sekä mahdollisuuksien mukaan isän. Tämän myötä sairausinsidenssi oli tuottajan kertoman mukaan laskenut merkittävästi. Affektoituneiden määrä ja niiden vähentyminen jalostustoiminnan seurauksena sopii hyvin peittyvästi periytyvään sairauteen. Tämän tutkimuksen päälöydökset viittaavat lisäksi siihen, että kuvaamamme sairaus aiheuttaa affektoituneille pennuille hormoniepäsuhtaa sekä häiriöitä luuston kehityksessä.

Taudin perinnöllisyyden selvittäminen voisi mahdollistaa esimerkiksi geenitestin tai markkeritestin valmistamisen, jolloin jalostukseen käytettäviä yksilöitä voitaisiin testata, ja voitaisiin varmistaa, ettei kantajia käytetä jalostukseen. Geenitestin valmistaminen vaatii joko kandidaattigeenin sekvensointia tai jopa koko genomin sekvensointia mahdollisen geenivirheen löytämiseksi. Poikkeaman löytämiseksi geenitekniikoilla tutkittavien yksilöiden lukumäärää tulisi kasvattaa merkittävästi, ja sekvensointiin tulisi ottaa osalliseksi sekä affektoituneita että niiden sisarukset ja emät. Lisäksi tulisi kasvattaa verrokkieläinten lukumäärää. Markkeritestin kohdalla riittäisi se, että löydetään SNP:ja, jotka yhdistyvät sille alueelle kromosomissa, jossa tautigeeni luultavimmin on. Geenitestin valmistaminen taas vaatisi itse viallisen geenivariantin löytämisen.

Suomensupien kohdalla kuitenkin geenitestaamisen hinta verrattuna siitä saatavaan hyötyyn saattaisi olla kohtuuttoman suuri, joten lajilla jo perinnöllisyyden ja periytymistavan tunnistaminen voisi olla riittävää ja tarkoituksenmukaista tilallista ja jalostustoimintaa ajatellen. Tällöin voitaisiin jättää pois siitoksesta ne eläimet, jotka

ovat saaneet kääpiökasvuisia jälkeläisiä tai jotka ovat kääpiökasvuisten supien sisaruksia. Jo sillä, että jätettäisiin mahdollisia kantajia käyttämättä siitoksessa, voitaisiin ongelma saada eradikoitua eli hävitettyä populaatiosta. Toisaalta viallisen geenivariantin löytäminen toisi tilaa uudelle tutkimukselle kuvatun kääpiökasvuisuuden syntymekanismeista.

Tämän tutkimuksen tulosten luotettavuuteen vaikuttaa voimakkaasti vähäinen näytemäärä ja tulokset ovat siten vain suuntaa-antavia. Tässä lisensiaatintutkielmassa tehty koeosuus toimi pilottitutkimuksena seuraavana vuonna suoritettulle laajemmalle tutkimukselle. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää ja kuvata laajamittaisemmin supien lyhytkasvuisuutta ja sen syitä. Supien kääpiökasvuisuuden tutkimusta on nyt jatkettu mm. luiden histologisen tutkimuksen osalta, ja lisäksi on tutkittu eläinten verenkuvaa. Lisäksi Luonnonvarakeskuksella on aiheeseen liittyvä tutkimus käynnissä, jossa tutkitaan sairauden mahdollista genettistä taustaa.

6. Kirjallisuusluettelo

Afonso A, Abrahantes JC, Conraths F, Veldhuis A, Elbers A, Roberts H, Van der Stede Y, Méroc E, Gache K, Richardson J. The Schmallerberg virus epidemic in Europe – 2011-2013. Preventive Veterinary Medicine 2014, 116:391-403.

Allan GS, Huxtable CRR, Howlet CR, Baxter RC, Duff B, Farrow BRH. Pituitary dwarfism in German Shepherd Dogs. J Small Anim Pract 1978, 19: 711-727.

Andresen E ja Willeberg P. Pituitary dwarfism in Carelian Bear-Dogs: Evidence of simple, autosomal recessive inheritance. Tuntematton julkisu 1976.

Apgar J, Everett GA, Fitzgerald JA. Dietary zinc deprivation affects parturition and outcome of pregnancy in the ewe. Nutrition Research 1993, 13: 319– 330.

Asikainen J, Mustonen A-M, Nieminen P, Pasanen S, Araj-Matilainen H. Reproduction of the raccoon dog (*Nyctereutes procyonoides*) after feeding or food deprivation in winter. J Anim Physiol Anim Nutr 2002, 86:367–375.

AVI 2019. Aluehallintoviraston tiedote rajoitetun luvun myöntämisestä supikoiran tarhauksessa. http://www.avi.fi/web/avi/tiedotteet-2019/-/asset_publisher/LS5QDoBhmXRF/content/etela-suomen-aluehallintovirasto-on-myontanyt-rajoitetun-luvan-jatkaa-supikoirien-turkistarhausta-suomessa-etela-suomi-;jsessionid=64E3CF26F460C2B0DF2F8D5F4AF49B5F., luettu 24.9.2019

Barreto RDSN, Rodrigues MN, Carvalho RC, Silva FMDOE, Rigoglio NN, Jacob JCF, Gastal EL, Miglino MA. Organogenesis of the musculoskeletal system in horse embryos and early fetuses. The Anatomical Record 2016, 299:722-729.

Bayrou C, Garigliany MM, Sarlet M, Sartelet A, Cassart D, Desmecht D. Natural intrauterine infection with Schmallerberg virus in malformed newborn calves. Emerging Infectious Diseases 2014, 20:1327–1330

Benjamin M. Review: Cysts (large follicles) and colloid in pituitary glands. Gen Comp Endocrinol 1981, 45:425-445.

Bentley OG ja Phillips PH. The effect of low manganese rations upon dairy cattle. J Dairy Sci 1951, 34:396-403.

Bilk S, Schulze C, Fischer M, Beer M, Hlinak A, Hoffmann B. Organ distribution of Schmallerberg virus RNA in malformed newborns. Veterinary microbiology 2012, 159:236–238.

Bingel SA ja Sande RD. Chondrodysplasia in the Norwegian Elkhound. American Journal of Pathology 1982, 107:219-229.

Blanchard PC, Ridpath JF, Walker JB, Hietala SK. An outbreak of late-term abortions, premature births, and congenital deformities associated with a bovine viral diarrhea

virus 1 subtype b that induces thrombocytopenia. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* 2010, 22:128–131.

Bloom ME, Kanno H, Mori S, Wolfenbarger JB. Aleutian mink disease: puzzles and paradigms *Infect. Agents Dis* 1994, 3:279–301.

Bojanic K, Acke E, Jones BR. Congenital hypothyroidism of dogs and cats: A review. *New Zealand Veterinary Journal* 2011, 59(3):115-122.

Bremner I ja Beattie JH. Copper and zinc metabolism in health and disease: speciation and interactions. *Proc. Nutr. Soc.* 1995, 54: 489–499.

Brown TT, deLahunta A, Bistner SI, Scott FW, McEntee K. Pathogenetic studies of infection of the bovine fetus with bovine viral diarrhoea virus. I. Cerebellar atrophy. *Veterinary Pathology* 1974, 11:486–505.

Cavanagh JA, Tammen I, Windsor PA, Bateman JF, Savarirayan R, Nicholas FW, Raadsma HW. Bulldog dwarfism in Dexter cattle is caused by mutations in ACAN. *Mammalian Genome* 2007, 18:808-814.

Chang S-W ja Lee H-C. Review: Vitamin D and health - The missing vitamin in humans. *Pediatrics and Neonatology* 2019, 60:237-244.

Dattani MT. The candidate gene approach to the diagnosis of monogenic disorders. *Horm Res.* 2009, 71(2):14–21.

De Regge N, van den Berg T, Georges L, Cay B. (2013). Diagnosis of Schmallenberg virus infection in malformed lambs and calves and first indications for virus clearance in the fetus. *Veterinary Microbiology* 2013, 162:595-600.

Dittmer KE ja Thompson KG. Approach to Investigating Congenital Skeletal Abnormalities in Livestock. *Veterinary Pathology* 2015, 52(5):851-861.

DPIRD 2019 (Department of Primary Industries and Regional Development, Government of Western Australia 2019). Bovine pestivirus or bovine viral diarrhoea virus (BVDV) and mucosal disease in cattle. <https://www.agric.wa.gov.au/livestock-biosecurity/bovine-pestivirus-or-bovine-viral-diarrhoea-virus-bvdv-and-mucosal-disease>, luettu 4.3.2020

Eigenmann JE, Zanesco S, Arnold U, Froesch ER. Growth hormone and insulin-like growth factor in German Shepherd dwarf dogs. *Acta Endocrinologica* 1984, 105:289-293.

Elbers ARW, Meiswinkel R, van Weezep E, Kooi EA, van der Poel WHM. Schmallenberg virus in *Culicoides* biting midges in the Netherlands in 2012. *Transboundary and Emerging Diseases* 2015, 62:339-342.

Eläintieto 2020. Turkiseläimet tuotannossa. <https://www.elaintieto.fi/turkiselaimet/tuotanto-oloissa-ongelmina-ahtaus-ja-virikkeettomyys/>, luettu 10.2.2020

Euroopan neuvoston asetus (EY) N:o 1099/2009

Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus (EU) N:o 1143/2014

FiFur 2019a. Suomensupi. <https://fifur.fi/suomensupi> luettu 2.10.2019

FiFur 2019b. Turkiselinkeinon tilastot. <https://fifur.fi/turkiselinkeinon-tilastot-2019> luettu 2.10.2019

FiFur 2019c. Turkiseläimen elinkaari. <https://fifur.fi/turkiselaimen-elinkaari> luettu 2.10.2019

FiFur 2020. Ruokinta kasvun mukaan. <https://fifur.fi/ruokinta-kasvun-mukaan>, luettu 19.2.2020

Freyria AM, Ronziere MC, Boutillon MM, Herbage D. Effect of retinoic acid on protein synthesis by foetal bovine chondrocytes in high-density culture: down-regulation of the glucose-regulated protein, GRP-78, and type 1 collagen. *Journal of Biochemistry* 1995, 305:391-396.

Greco DS, Peterson ME, Cho DY, Markovits JE. Juvenile-onset hypothyroidism in dog. *Journal of the American Veterinary Medicine Association* 1985, 187:948-950.

Greco DS, Feldman EC, Peterson ME, Turner JL, Hodges CM, Shipman LW. Congenital Hypothyroid Dwarfism in a Family of Giant Schnauzers. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 1991, 5: 57-65.

Green BT, Lee ST, Welch KD, Gardner DR, Stegelmeier BL, Davis TZ. The serum concentrations of lupine alkaloids in orally-dosed Holstein cattle. *Research in Veterinary Science* 2015, 100:239-244.

Grynpas MD, Pritzker KPH, Hancock RG. Neutron activation of bulk and selected trace elements in bone using a low flux SLOWPOKE reactor. *Biol. Trace Elem. Res.* 1987, 13: 333–344.

Hamann F, Kooistra HS, Mol JA, Gottschalk S, Bartels T, Rijnberk A. Pituitary function and morphology in two German shepherd dogs with congenital dwarfism. *Vet Rec* 1999, 144: 644-646.

Hammer AS, Jensen HE, Dietz HH, Clausen T. Hanfout for the IFASA 2012 mink necropsy workshop, University of Copenhagen 2012.

Hansen SL, Spears JW, Lloyd KE, Whisnant CS. Feeding a low manganese diet to heifers during gestation impairs fetal growth and development. *J Dairy Sci* 2006, 89:4305-4311.

Harper PAW, Latter MR, Nicholas FW, Cook RW, Gill PA. Chondrodysplasia in Australian Dexter cattle. *Australian Veterinary Journal* 1998, 76:199-202.

Hoffmann B, Scheuch M, Höper D, Jungblut R, Holsteg M, Schirrmeier H, Eschbaumer M, Goller KV, Wernike K, Fischer M, Breithaupt A, Mettenleiter TC, Beer M. Novel orthobunyavirus in cattle, Europe, 2011. *Emerging Infectious Diseases* 2012, 18(3):469-472.

Johansson S, Lind PM, Hakansson H, Oxlund H, Örberg J ja Melhus H. Subclinical hypervitaminosis A causes fragile bones in rats. *Bone* 2002, 31:685-689.

Johnson KA, Church DB, Barton RJ, Wood AKW. Vitamin D-dependent rickets in a Saint Bernard dog. *Journal of small Animal Practice* 1988, 29:657-666.

Jubb, Kennedy, Palmer. *Pathology of Domestic Animals*, volume 3. 5. p. Elsevier Saunders 2007.

Jubb, Kennedy, Palmer. *Pathology of Domestic Animals*, volume 1. 6. p. Elsevier Saunders 2016.

Kauhala K. Growth, size and fat reserves of the raccoon dog in Finland. *Acta Theriol* 1993, 41:51-58.

Kauhala K ja Kowalczyk R. Invasion of the raccoon dog *Nyctereutes procyonoides* in Europe: History of colonization, features behind its success, and threats to native fauna. *Current Zoology* 2011, 57(5): 584-598.

Keeler RF. Review: Reducing Incidence of Plant-Caused Congenital Deformities in Livestock by Grazing Management. *Journal of Range Management* 1978, 31(5):355-360.

Koltes JE, Mishra BP, Kumar D, Kataria RS, Totir LR, Fernando LR, Cobbald R, Steffen D, Coppieters W, Georges M, Reecy JM. A nonsense mutation in cGMP-dependent type II protein kinase (PRKG2) causes dwarfism in American Angus cattle. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2009, 106:19250–19255.

Kooistra HS, Voorhout G, Selman PJ, Rijnberk A. Progestin-induced growth hormone (GH) production in the treatment of dogs with congenital GH deficiency. *Domest Anim Endocrinol* 1998, 15:93–102.

Kooistra HS, Voorhout G, Mol JA, Rijnberk A. Combined pituitary hormone deficiency in German shepherd dogs with dwarfism. *Domestic Animal Endocrinology* 2000, 19(3): 177-90.

Kyöstilä K, Lappalainen A, Lohi H. Canine chondrodysplasia caused by a truncating mutation in collagen-binding integrin alpha subunit 10. *PLOS One* 2013, 8(9): e75621. DOI:10.1372/journal.pone.0075621.

Kyöstilä K, Syrjä P, Lappalainen AK, Arumilli M, Hundi S, Karkamo V, Viitmaa R, Hytönen MK, Lohi H. A homozygous missense variant in the alkaline phosphatase gene *ALPL* is associated with a severe form of canine hypofosfatasia. *Scientific Reports* 2019, 9:973.

König P, Wernike K, Hechinger S, Tauscher K, Breithaupt A, Beer M. Fetal infection with Schmallerberg virus – An experimental pathogenesis study in pregnant cows. *Transbound Emerging Diseases* 2019, 66:454-462.

Lanyon SR, Hill FI, Reichel MP, Brownlie J. Review: Bovine viral diarrhoea: Pathogenesis and diagnosis. *The Veterinary Journal* 2014, 199:201-209.

Leach RM ja Muenster A. Studies on the role of manganese in bone formation. *J Nutr* 1962, 78:51-56.

Li L, Pesavento PA, Woods L, Clifford DL, Luff J, Wang C, Delwart E. Novel amdovirus in gray foxes. *Emerging Infectious Diseases* 2011, 17(10):1876-1878.

Lind T, Lind PM, Jacobson A, Hu L, Sundqvist A, Risteli J, Yebra-Rodriguez A, Rodriguez-Navarro A, Andersson G, Melhus H, ym. High dietary intake of retinol leads to bone marrow hypoxia and diaphyseal endosteal mineralization in rats. *Bone* 2011, 48:496-506.

Lind T, Sundqvist A, Hu L, Pejler G, Andersson G, Jacobson A ja Melhus H. Vitamin A is a negative regulator of osteoblast mineralization. *PLoS ONE* 2013, 8:e82388

Lionikaite V, Gustafsson KL, Westerlund A, Windahl SH, Koskela A, Tuukkanen J, Johansson H, Ohlsson C, Conaway HH, Henning P, Lerner UH. Clinically relevant doses of vitamin A decrease cortical bone mass in mice. *Journal of Endocrinology* 2018, 239:389-402.

Lionikaite V, Henning P, Drevinge C, Shah FA, Palmquist A, Wikström P, Windahl SH, Lerner UH. Vitamin A decreases the anabolic bone response to mechanical loading by suppressing bone formation. *The FASEB Journal* 2019, 33(4):5237-5247.

Miller JK ja Miller WJ. Development of zinc deficiency in Holstein calves fed a purified diet. *Journal of Dairy Science* 1960, 43:1854–1856.

MMM 2018. Supikoiraa ja eräitä muita haitallisia vieraslajeja koskeva esitys eduskunnan käsiteltävänä. https://mmm.fi/artikkeli/-/asset_publisher/supikoiraa-ja-eraita-muita-haitallisia-vieraslajeja-koskeva-esitys-eduskunnan-kasiteltavana, luettu 24.9.2019

Mooney CT ja Anderson TJ. Congenital hypothyroidism in a boxer dog. *Journal of Small Animal Practice* 1993, 34:31-35.

Montgomery DL, Van Olphen A, Van Campen H, Hansen TR. The fetal brain in bovine viral diarrhoea virus-infected calves: Lesions, distribution, and cellular heterogeneity of viral antigen at 190 days gestation. *Veterinary Pathology* 2008, 45:288–296.

OMIA 2020a. Online Mendelian Inheritance in Animals. OMIA 000300-9615 : Dwarfism with anaemia in *Canis lupus familiaris*.

OMIA 2020b. Online Mendelian Inheritance in Animals. OMIA 001271-9913: Dwarfism, ACAN-related in *Bos taurus*.

OMIA 2020c. Online Mendelian Inheritance in Animals. OMIA [000310-9913](#) : Dwarfism, snorter in *Bos taurus*.

OMIA 2020d. Online Mendelian Inheritance in Animals. OMIA [001485-9913](#) : Dwarfism, Angus in *Bos taurus*.

OMIA 2020e. Online Mendelian Inheritance in Animals. OMIA [000307-9615](#) : Dwarfism, pituitary in *Canis lupus familiaris*.

OMIA 2020f. Online mendelian Inheritance in Animals. OMIA [000508-9615](#) : Hyperparathyroidism in *Canis lupus familiaris*.

Parker HG, VonHoldt BM, Quignon P, Margulies EH, Shao S, Mosher DS, Spady TC, Elkahoul A, Cargill M, Jones PG, Maslen CL, Acland GM, Sutter NB, Kuroki K, Bustamante CD, Wayne RK, Ostrander EA. An expressed *Fgf4* retrogene is associated with breed-defining chondrodysplasia in domestic dogs. Science 2009, 325:995-998.

Payne JM. Metabolic and nutritional diseases of cattle. Pp 106-107. Blacwell, Oxford, 1989.

Quante S, Fracassi F, Gorgas D, Kircher PR, Boretti FS, Ohlerth S, Reusch CE. Congenital hypothyroidism in a kitten resulting in decreased IGF-1 concentration and abnormal liver function tests. Journal of Feline Medicine and Surgery 2010, 12:487-490.

Riista 2019. <https://riista.fi/game/supikoira/>, luettu 2.10.2019

Ruokavirasto 2020a. Usein kysyttyä raivotautisyöttirokotteesta. ruokavirasto.fi/viljelijat/elaintenpito/elainten-terveys-ja-elaintaudit/elaintaudit/usealle-elainlajille-yhteiset-taudit/raivotauti-eli-rabies/usein-kysyttya-syottirokotteesta/, luettu 19.2.2020

Ruokavirasto 2020b. Schmallerberg-virus. <https://www.ruokavirasto.fi/viljelijat/elaintenpito/elainten-terveys-ja-elaintaudit/elaintaudit/usealle-elainlajille-yhteiset-taudit/schmallerberg-virus/>, luettu 25.3.2020

Rojas MA Jr, Dyer IA, Cassatt WA. Manganese deficiency in the bovine. J Anim Sci 1965, 24:664-667.

Rossi L, Migliaccio S, Corsi A, Marzia M, Bianco P, Teti A, Gambelli L, Cianfarani S, Paoletti F, Branca F. Reduced growth and skeletal changes in zinc-deficient growing rats are due to impaired growth plate activity and inanition. Journal of Nutrition 2001, 131: 1142–1146.

Sasaki F ja Nishioka S. Fetal Development of the Pituitary Gland in the Beagle. The Anatomical Record 1998, 251:143-151.

Schaefer C ja Goldstein RE. Canine primary hyperparathyroidism. Internal Medicine Compendium 2009, 31(8):382-390.

Shao XQ, Wen YJ, Ba HX, Zhang XT, Yue ZG, Wang KJ, Li CY, Qiu J, Y FH. Novel andoparvovirus infecting farmed raccoon dogs and arctic foxes. *Emerging Infectious Diseases* 2014, 20(12):2085-2088.

Sharp NJH, Davis BJ, Guy JS, Cullen JM, Steingold SF, Kornegay JN. Hydranencephaly and Cerebellar Hypoplasia in Two Kittens Attributed to Intrauterine Parvovirus Infection. *J. Comp. Path.* 1999, 121:39-53.

Sheng HZ, Zhadanov AB, Mosinger B Jr, et al. Specification of pituitary cell lineages by the LIM homeobox gene LHX3. *Science* 1996, 272:1004–1007.

Soeta S, Mori R, Kodaka T, Naito Y, Taniguchi K. Immunohistochemical Observations on the Initial Disorders of the Epiphyseal Growth Plate in Rats Induced by High Dose of Vitamin A. *J. Vet. Med. Sci.* 1999, 61(3):233-238.

Subden RE, Fletch SM, Smart MA, Brown RG. Genetics of the Alaskan malamute chondrodysplasia syndrome. *Journal of Heredity* 1972, 63(3):149-152.

Traas AM, Abbott BL, French A, Giger U. Congenital hypothyroid hypoplasia and seizures in 2 littermate kittens. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2008, 22: 1427-1431.

Turkistieto 2017. , haettu 21.8.2017

Valero G, Alley MR, Badcoe LM, Manktelow BW, Merall M, Lawes GS. Chondrodystrophy in calves associated with manganese deficiency. *New Zealand Veterinary Journal* 1990, 38:161-167.

Van den Brom R, Luttikholt SJM, Lievaart-Peterson K, Peperkamp NHMT, Mars MH, van der Poel WHM, Vellema P. Epizootic of ovine congenital malformations associated with Schmallenberg virus infection. *Tijdschr Diergeneeskd* 2012, 137:106-111.

Vieraslajit 2019. Supikoira (*Nyctereutes procyonoides*).
<https://vieraslajit.fi/fi/lajit/MX.46564/show>. Luettu 19.2.2020

Voorbij AMWY ja Kooistra HS. Pituitary dwarfism in German Shepherd dogs. *JVCS* 2009, 2(1):4-11.

Voorbij AMWY, van Steenbeek FG, Vos-Loohuis M, et al. A contracted DNA repeat in LHX3 intron 5 is associated with aberrant splicing and pituitary dwarfism in German shepherd dogs. *PLoS One* 2011;6:e27940. doi: 10.1371/journal.pone.0027940.

Voorbij AMWY, Leegwater PA, Kooistra HS. Pituitary Dwarfism in Saarloos and Czechoslovakian Wolfdogs is Associated with a Mutation in LHX3. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2014, 28:1770–1774.

Voorbij AMWY, Leegwater PAJ, Buijtel JJCWM, Daminet S, Kooistra HS. Central hypothyroidism in miniature schnauzers. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2016, 30:85-91.

Webb BT, Norrdin RW, Smirnova NP, Van Campen H, Weiner CM, Antoniazzi AQ, Bielefeldt-Ohmann H, Hansen TR. Bovine viral diarrhea virus cyclically impairs long bone trabecular modeling in experimental persistently infected fetuses. *Veterinary Pathology* 2012, 49:930–940.

White PJ ja Windsor PA. Congenital chondrodystrophy of unknown origin in beef herds. *The Veterinary Journal* 2012, 193: 336-343.

Wray AE, Okita N, Ross AC. Cortical and trabecular bone, bone mineral density, and resistance to ex vivo fracture are not altered in response to life-long vitamin A supplementation in aging rats. *Journal of Nutrition* 2011, 141:660-666.